

408,859^a.

A)

Toxikologische Studien über einige organische Säuren.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst, und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der
Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Adolf Neuberg,

Arzt.

Ordentliche Opponenten:

Prosector Dr. med. V. Schmidt. — Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew.
Schnakenburg's Buchdruckerei.
1890.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Император-
скаго Юрьевскаго Университета.
Юрьевъ, 17 Ноября 1893.
№ 900. Деканъ: С. Васильевъ

D 119091

i 282 17 184

MEINEN THEUREN ELTERN

IN TREUER LIEBE.

Herrn Professor Dr. R. Kobert, in dessen Institute die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, sage ich herzlichen Dank für die lebenswürdige Theilnahme und die freundliche Hilfe, die er mir bei Abfassung dieser Arbeit erwiesen.

Einleitung.

Die hier vorliegende Arbeit ist ein Theil einer grösseren Reihe von Untersuchungen, die die Wirkung organischer in der Natur in den Flechten vorkommender Säuren betrafen. Im Folgenden sind meine Untersuchungen über die Wirkung von vier Säuren: Oxalsäure, Oxalursäure, Vulpinsäure und Pulvinsäure enthalten. Es ist dieses keine willkürliche Zusammenstellung, sondern es existirt ein Zusammenhang gerade zwischen diesen vier Stoffen. In einer zum Schlusse dieser Arbeit enthaltenen Zusammenfassung werden die Gründe, die mich bewogen gerade diese Säuren zusammen zu besprechen, klar auseinandergesetzt werden, — für jetzt sei nur so viel gesagt, dass ich eben diejenigen Säuren gewählt habe, von denen ich erwarten konnte, dass sie in ihrer Wirkung am meisten Aehnlichkeit mit einander und mit der Oxalsäure, von der ich ausging, haben würden. Meine Untersuchungen über die übrigen Säuren werden an einem anderen Orte veröffentlicht werden.

Von den hier besprochenen Stoffen ist die Oxalsäure schon oft und gründlich untersucht worden. Es ist nicht meine Absicht gewesen schon längst bekannte Thatsachen zu bringen, deswegen gebe ich im Folgenden keine systematische Untersuchung der Oxalsäurewirkung, sondern beschränke mich auf die Besprechung der noch nicht untersuchten Einwirkung der Oxalate auf das am Williams'schen Apparat arbeitende Frosehherz und auf den Einfluss, den die Oxalsäure auf die Blutgerinnung hat. Der Vollständig-

keit halber und zum Zwecke des Vergleiches mit den drei anderen Körpern bespreche ich auch kurz einige Bilder acuter und chronischer Oxalsäurevergiftung unter Berücksichtigung des mikroskopischen Befundes. — Die Oxalsäure ist bisher nur von P. Krohl¹⁾ im Jahre 1891 untersucht worden. Die Vulpinsäure und die Pulvinsäure sind in Bezug auf ihr physiologisches Verhalten nur von Prof. Kobert im Jahre 1892 einer vorläufigen Untersuchung unterworfen worden, deren Resultate er in der Versammlung der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft vom 3. December 1892 mittheilte.

1) P. Krohl. Ueber die Wirkung der Oxalsäure und einiger Derivate derselben. Inaug. Diss. Dorpat 1891.

Oxalsaures Natron.

Die Versuche, die über die Wirkung der oxalsauren Salze angestellt worden sind, sind ausserordentlich zahlreich. Es kann jedoch nicht meine Aufgabe sein eine umfassende Uebersicht der Oxalsäureliteratur zu geben, da eine solche sehr ausführliche sich in der Arbeit von Kobert und Küssner¹⁾ vom Jahre 1879 findet, während die späteren Arbeiten in der Schrift von P. Krohl ihre Berücksichtigung finden. In der letztgenannten Arbeit findet sich auch eine ausführliche Darlegung des augenblicklichen Standes der Oxalsäurefrage, wie sich dieselbe nach den Versuchen von Kobert und Küssner, Koch²⁾, A. Fränkel, Mürset und Neuberger³⁾ gestaltet hat. Es erhellt aus dieser Zusammenstellung, dass augenblicklich feststeht, dass Oxalsäure kein Herzgift ist, sondern primär auf das Centralnervensystem wirkt⁴⁾, indem zu einer Zeit, wo das Centralnervensystem schon völlig gelähmt ist, das Herz noch kräftig schlagend vorgefunden werden kann. Ferner ist durch Kobert und Küssner dargethan worden, dass das vasomotorische Centrum durch geringe Dosen oxalsauren

1) Kobert und Küssner, Die experimentellen Wirkg. d. Oxals., Virchow's Archiv. f. path. Phys. und Anat. und f. klin. Med. Bd. 78, 1879 pag. 209—244.

2) R. Koch, Ueber d. Wirkg. d. Oxalate auf d. thierischen Organismus. Diss. Inaug. Dorpat 1879.

3) J. Neuberger, Ueber Kalkablagerung in den Nieren. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmacol. Bd. 17, 1890.

4) Kobert und Küssner, l. c. S. 228.

Natrons gereizt, durch mittlere vorübergehend und durch grössere dauernd gelähmt wird. Als pathognomonisch für die Oxalsäurevergiftung wurde das Vorhandensein von Oxalatkrystallen im Urin und in den Harncanälchen der Niere, und zwar besonders reichlich an der Grenze zwischen Rinden- und Markschiebt erkannt. Ferner enthält der Urin Eiweiss und eine reducirende Substanz, die von den meisten Autoren für Traubenzucker gehalten wird. Das Nierengewebe zeigt mikroskopisch Entzündung und Nekrose des Epithels der Harncanälchen und Entzündung der Glomeruli¹⁾.

Es ist also ersichtlich, dass die Art der Wirkung der oxalsauren Salze ziemlich genau erforscht ist, wenngleich über den eigentlichen Grund derselben noch ziemlich wenig bekannt ist. Dieser Frage hat nun Oscar Loew²⁾ durch Versuche über die Wirkung der oxalsauren Salze auf niedere Thiere, grüne Pflanzen und Pilze näher zu treten versucht. Seine Versuche sind zuerst in der „Münchener Medicinischen Wochenschrift“ und sodann in seinem Werke „Ein natürliches System der Giftwirkungen“ veröffentlicht worden. Die Resultate dieser Untersuchungen seien hier in Kurzem angegeben. Auf niedere Wasserthiere wirken oxalsaure Salze sehr verschieden. In 0,5% Lösung neutralen Kalium- od. Natriumoxalats sterben Asseln, Copepoden und Rotatorien in 30–50 Minuten, während Wasserkäfer, Wassermilben und einzelne Nematoden noch nach 24 Stunden lebten. Infusorien und Flagellaten sterben bei solcher Concentration nach c. 15 Stnden ab. In 2% Lösungen sterben die beiden letztgenannten Species momentan, in 0,2% Lösungen erst nach 24 Stunden. Verdünnt man die Giftlösung bis zu 0,1% so sterben Asseln, Rotatorien und Copepoden nach 3–4 Stun-

1) A. Fränkel, Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. II 1881, pag. 664 bis 674. A. Mürset, Untersuchungen über Intoxicationsnephritis. Inaug.-Diss., Bern 1885.

2) O. Loew, Ueber die Giftwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze. Münchener Med. Wochenschr., 39. Jahrg. 1892, Nr. 32, S. 570. Derselbe, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893.

den, Infusorien und Ostracoden scheinen überhaupt nicht getötet zu werden. — Von chlorophylltragenden Pflanzen sterben Fadenalgen in 0,5 % neutr. Oxalatlösungen in 24 Stunden unter Quellung des Chlorophyllkörpers ab. Dabei quillt der Zellkern auf und nimmt eine unregelmässige zackige Gestalt an. In 2 % Lösungen contrahiren sich die Kerne in noch kürzerer Zeit, so dass nach 10 Min. kein einziger Kern mehr intact ist. Bringt man die Zellen in kalkhaltiges Quellwasser, so können sie sich nicht mehr erholen. Ebenso wurden auch Spirogyren durch oxalsaure Salze beeinflusst. Mit der Verdünnung nimmt die Giftwirkung rasch ab. Auf höhere Pflanzen wirken die Oxalate ebenfalls giftig, wobei, wie Loew an der gewöhnlichen Zwiebel beobachtet hat, der Zellkern zuerst angegriffen wird.

Für niedere Pilze sind Oxalate nicht giftig. Sprosshefe, die 24 Stunden mit einer 2 % Lösung neutralen Kaliumoxalats in Contact gelassen wird, ruft in Glykoselösungen ebenso intensive Gährung hervor, wie eine mit blossem Wasser behandelte Controlprobe. Ebenso werden Schimmelpilze von oxalsauren Salzen nicht beeinflusst. Freie Oxalsäure wirkt auf Schimmelpilze nicht stärker als freie Weinsäure.

Aus diesen Versuchen schliesst der Verfasser dass die Oxalsäure kein allgemeines Gift ist, da ihre Salze auf niedere Organismen unwirksam sind. Für chlorophylltragende Pflanzen und alles thierische Leben sind lösliche Oxalate giftig, doch ist hervorzuheben, dass die Giftwirkung bei fortschreitender Verdünnung erstaunlich rasch abnimmt. Ferner schliesst Verfasser aus dem Studium der Giftwirkung der Oxalate, dass der Zellkern und der Chlorophyllkörper der grünen Pflanzen eine Calciumverbindung des Nucleins enthalten. Wenn das Calcium davon als unlösliches Oxalat abgetrennt wird, so wird der Quellungszustand verändert, was eine Strukturveränderung und in Folge dessen eine chemische Umlagerung der lebenden Materie bedingt.

Eigene Versuche.

Nachdem ich im Vorhergehenden die Wirkungen der Oxalsäure, soweit sie feststehen, beschrieben, lasse sich meine eigenen Versuche folgen. Dieselben erstrecken sich hauptsächlich auf die Wirkung des neutralen oxalsauren Natrons auf das ausgeschnittene und das freigelegte Froschherz und die Blutgerinnung. Sodann lasse ich auch die Beschreibung acuter und chronischer Oxalsäurevergiftungen mit Berücksichtigung des mikroskopischen Befundes folgen.

1. Durchströmungsversuche des ausgeschnittenen Froschherzens am Williams'schen Apparate.

Versuch I. Das Herz eines mittelgrossen Frosches wird lege artis präparirt und am Williams'schen Apparat, der mit 50 ccm. eines Kalbsblut-Kochsalzgemisches im Verhältniss von 6 : 4 gefüllt ist, befestigt.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 39 m.	33	3,0	
41	36	3,0	
43	38	3,2	
45	42	3,5	
48	42	3,2	
50	44	3,5	
55	44	3,2	
5 h. 00	44	3,5	
02	44	3,0	
04	44	3,2	
05			Zusatz von 0,03 Natrium oxalicum Concentr. 1 : 1700. Das Herz hört fast augenblicklich zu schlagen auf. Es wird Atropin auf das Herz geträufelt; doch erneut sich die Thätigkeit dessel- ben nicht mehr.
8	0	0	

Versuch II. Präparation wie früher.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h. 40 m.	33	4,7	Blut-Kochsalzgemisch (6 : 4) 50 ccm.
42	28	3,5	
44	26	3,5	
45	26	3,6	
48	25	3,8	
50	25	3,5	
52	27	3,5	Zusatz von 0,03 g Natrium oxalicum.
54			Das Herz steht augenblicklich nach Zusatz der Gifflösung still. Atropinzusatz ändert nichts.

Versuch III. Anordnung wie früher.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 35	36		Blut-Kochsalzgemisch (6 : 4) 50 ccm.
36	25	2,5	
38	35	2,3	
40	36	3,5	
42	37	3,5	
43	37	3,5	
45	37	3,5	
46			Zusatz von 3 mg Natriumoxalat.
48	38	4,0	
50	38	3,8	
52	40	3,3	
56	42	3,0	
58			Zusatz von 6 mg Natriumoxalat.
6 h. 00	43	2,8	
02	43	2,8	
04	43	3,0	
06	43	3,5	
08	44	3,5	
10	44	3,5	
12	45	3,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 15 m.	45	3,5	
17	45	3,5	
20	44	3,5	Zusatz von 6 mg Natriumoxalat.
22	44	3,5	
24	38	2,5	
26	34	2,0	
28			Das Herz hat zu schlagen aufgehört.

Versuch IV. Anordnung wie früher.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 50 m.	30	5,0	
52	32	5,4	
54	27	4,5	
56	23	4,3	
6 h. 00	25	5,5	
05	30	4,0	
07	32	4,5	
08	32	4,5	Zusatz von 2,5 mg Natrium oxalicum.
09	32	4,5	
11	32	4,5	
13	30	5,0	
15	30	5,0	
20	31	5,5	
22	30	5,7	Zusatz von 2,5 mg Natrium oxalicum.
26	31	5,6	
28	32	5,8	
31	32	5,8	
33	32	5,8	
36	32	5,5	
38	31	5,8	
40	32	5,4	
42	32	5,8	Zusatz von 2,5 mg Natrium oxalicum.
45	34	5,1	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
6 h. 47	35	5,4	
48	35	5,4	
50	35	5,4	
52	36	5,8	
54	35	5,4	
56	36	4,6	Zusatz v. 2,5 mg Natrium oxalicum.
58	36	4,6	Die Contractionen des Herzens sind weniger ausgiebig.
7 h. 00	37	4,0	
02	37	4,0	
04	36	4,2	
06	34	4,0	
08	34	3,5	Zusatz von 2,5 mg Natrium oxalic.
10	34	2,0	
13	34	0	
15	32		Das Herz contrahirt sich kaum merklich.
18			Zusatz von 2,5 mg Natrium oxalic.
20			Das Herz steht still.

Es ist aus den oben mitgetheilten Durchströmungsversuchen des ausgeschnittenen Froscherzens ersichtlich, dass die Oxalsäure in Form des neutralen Natronsalzes lähmend auf die Thätigkeit des Herzens wirkt. Ein Zusatz von 3 ctg zu 50 ccm Blut, also eine Concentration von e. 1:1700 bewirkt sofortigen Stillstand des Herzens, wobei dasselbe durch Atropin nicht mehr zum Schlagen gebracht werden kann. Allmählicher Zusatz kleinerer Dosen bis zu 1,5 ctg bewirkt anfangs keine Störung, eher wird die Herzthätigkeit etwas ausgiebiger, was aus den Versuchen 3 und 4 ersichtlich ist. Hat die Dosis des zugesetzten Giftes jedoch die Höhe von 1,5 ctg auf 50 ccm Blut erreicht, so beginnt sich die Lähmung des Herzens bemerkbar zu machen, — es werden die Contractionen weniger ausgiebig und es genügen dieselben nicht mehr, um das Blut aus dem Herzen zu treiben,

bis die Arbeit des Herzens ganz aufhört und dasselbe dauernd stillsteht. Zu bemerken wäre noch dabei, dass die Frequenz der Schläge nicht merkbar abnimmt, so dass das Herz, das in einer Minute noch c. 30, wenn auch schwache Schläge machte, ziemlich unvermittelt zu arbeiten aufhört. Es ist das ein Verhalten, das ich auch sonst (bei der Vulpinsäure) beobachten konnte und das ich, wie dort näher auseinander-gesetzt ist, auf eine primäre Lähmung des muskulären Apparates des Herzens zurückführen möchte. Die Zeit, die bei allmählichem Giltzusatz bis zur dauernden Lähmung verstreicht, kann nach den angeführten Versuchen nicht genau festgestellt werden, jedenfalls wird sie wohl kaum mehr als 1 Stunde betragen, denn aus dem Versuch 4 ist ersichtlich, dass der Eintritt der ersten Giftwirkung, nämlich eine geringere Intensität der Herzcontractionen c. 1 Stunde nach Beginn des Versuches erfolgte.

2. Versuche über die Wirkung des oxalsauren Natrons auf das freigelegte Froschherz.

Versuch I. Einem mittelgrossen Frosch wird das Herz durch einen Fensterschnitt freigelegt.

T.	P.	Bemerkungen.
4 h. 40 m.	62	
42	62	
47	68	
49	66	
51	64	
52	66	
54	66	0,015 g Natr. oxalic.
56	66	
58	66	
5 h. 00	66	
02 m.	62	Schwache Contractionen des Herzens. Das Blut wird nicht mehr ausgetrieben.
04	56	
06	56	

T.	P.	Bemerkungen.
5 h. 08 m.	54	
16	54.	
18	53.	
21	50	
23	46	
26	46	
30	44	
32	40	
36	40	
38	38	
40	38	Die Contractionen des Herzens sind so schwach, dass sie kaum noch zu zählen sind.
42		Das Herz steht still. Die Extremitäten werden noch bewegt. Das Herz ist ganz schlaff, contrahirt sich auf directen Reiz nicht mehr.

Versuch II. Mittelgrosser Frosch. Freilegung des

Herzens.	T.	P.	Bemerkungen.
10 h. 25 m.	60		
	27	58	
	29	58	
	32	58	
	34	56	0,015 g oxals. Natr.
	36	56	
	38	54	
	40	54	
	42	52	
	46	46	Schwache Contractionen des Herzens.
	48	44	
	52	40	
	56	40	
11 h. 00 m.	38		
	02	36	
	06	36	

T.	P.	Bemerkungen.
11 h. 12 m.	32	
20	26	Das Herz arbeitet so schwach, dass die Contractionen kaum wahrnehmbar sind. Extremitäten werden noch bewegt.
22		Stillstand des Herzens.

Die Versuche mit Freilegung des Froschherzens bestätigen also im Grossen und Ganzen die am Williams'schen Apparate gemachten Beobachtungen. Das Herz wird schon sehr früh von der Giftwirkung der Säure ergriffen. Schon 10 Minuten nach Injection von 1,5 ctg oxalsauren Natrons beginnt das Herz eines mittelgrossen Frosches zu erlahmen. Die Frequenz der Schläge bleibt, wie es auch am Williams'schen Apparate beobachtet wurde, anfangs ganz unverändert, während die Intensität von vorne herein bedeutend abnimmt. Erst allmählich beginnt auch die Zahl der Herzcontractionen abzunehmen, jedoch erst zu einer Zeit, wo dieselben schon längst nicht mehr Kraft genug besitzen, um das Blut aus dem Herzen zu treiben. Zu bemerken wäre noch, dass nach meinen Beobachtungen beim Frosch die Wirkung auf das Herz sich früher bemerkbar macht, als die Lähmung des Nervensystems. Zu einer Zeit, wo die Schläge des Herzens schon sehr schwach, kaum noch wahrnehmbar sind, macht der Frosch noch ausgiebige Bewegungen der Extremitäten und setzt beim Versuch dieselben aus der Beuge- in die Streckstellung zu bringen noch ziemlich bedeutenden Widerstand entgegen.

3. Acute und chronische Oxalsäurevergiftung bei Warmblütern.

Versuch I. Ein Kaninchen von 1500 g bekommt am 1./II. 30 ccm. einer 2½% Lösung neutralen Natriumoxalates per os durch die Schlundsonde (0,5 g Na. oxal. pro Kilo). 2./II. Parese der hinteren Extremitäten. 3./II. Das Thier wird am Morgen todt gefunden. Section: Die Mesenterialbefestigungen des Darmes weisen reichliche Suggillationen und Ecchymosen auf. In der Magenwand finden sich

ebenfalls Blutaustritte, auch das Pericardium viscerales ist von einigen Ecchymosen durchsetzt. Das Blut ist dunkel, geronnen, in den Nieren findet sich eine schwache Andeutung einer zwischen Rinden- und Markschicht eingelagerten gelblichen Zone. — Die in frischem Zustande mikroskopisch untersuchte Niere enthält reichliche Ablagerungen von nadelförmigen, theils einzeln liegenden, theils zu Büscheln gruppirten Krystallen, die sich in Essigsäure nicht lösen, auf Zusatz von Salzsäure jedoch verschwinden. Es ist also wahrscheinlich, dass es sich hier um oxalsäuren Kalk handelt.

Versuch II. Einer 2000 g schweren Katze werden am 4./II. 0,2 g oxalsäuren Natrons in die vena jugularis injicirt. Der Tod der Katze erfolgt noch während der Injection auf dem Operationstisch. Die Section ergiebt keine Veränderungen. Die Nieren werden in frischem Zustand mikroskopisch untersucht und enthalten einzelne nadelförmige Krystalle, die sich in Essigsäure nicht lösen, nach Salzsäurezusatz jedoch verschwinden. Die Vergiftung hatte im Ganzen 12 Minuten gedauert.

Es ist dieser Versuch bemerkenswert, da er beweist, mit welcher Schnelligkeit das einzige pathognomonische Symptom der Oxalsäurevergiftung, nämlich die Ablagerung von Krystallen in der Niere zur Ausbildung gelangt. Es verstrichen vom Beginn der Vergiftung bis zum Tode des Thieres in diesem Falle nur 12 Minuten und dennoch genügte diese kurze Zeit, um die charakteristische Leichenerscheinung sich ausbilden zu lassen. Diese Thatsache beweist also, dass selbst bei den alleracutesten Vergiftungen die Nierenveränderung das einzige Symptom ist, das man mit Sicherheit antreffen kann und aus dessen Vorhandensein man die Diagnose einer Oxalsäureintoxication stellen kann.

Versuch III. Ein Hund von 10 Kilo Körpergewicht erhält am 10./II. 2,5 g Natrium oxalicum per os durch die Schlundsonde.

10./II. Dieselbe Dosis.

12./II. Dieselbe Dosis.

Der am 12./II. untersuchte Harn des Hundes enthält wenig Eiweiss und reducirt alkalische Kupfersulfatlösung recht stark. Krystalle von oxalsaurem Kalk sind in ihm reichlich zu finden. Am 13./II. wird das Thier aufgebunden und nachdem die vena jugularis freigelegt worden, werden ihm 0,5 g Natrium oxalicum in Form einer 2½% Lösung in das Blut gespritzt. Der Hund, der abgesehen von den Harnveränderungen vorher keine Vergiftungserscheinungen gezeigt hatte, beginnt, nachdem er 0,35 g Natrium oxalicum bekommen, tief dyspnoisch und angestrengt zu athmen. Mehrfach steht die Athmung in der Expiration völlig still. In den Vorderpfoten macht sich starkes Zittern bemerkbar. Nachdem er noch 0,15 g bekommen, wird die Athmung noch angestrengter, und steht plötzlich völlig still. Da das Herz noch schlägt, werden künstliche Respirationsbewegungen des Thorax gemacht. Der Hund athmet noch einige Male tief auf und stirbt. Section: Im Magen einige Ecchymosen; im oberen Dünndarm entzündliche Röthung der Schleimhaut, unterer Dünndarm und Dickdarm normal. Die Nieren sind von normaler Grösse, Nierenkapsel schwer abziehbar, zwischen Rinden- und Marksubstanz findet sich eine gelblich weisse Zone von oxalsaurem Kalk, in der Marksubstanz feine, weisse, geradlinige Streifung.

Versuch IV. Eine 2600 g schwere Katze bekommt am

29./I.	5 cem	einer 2½% Lösung	v. Na. oxal.	per os.
30./I.	5 cem	"	"	"
1./II.	10 cem	"	"	"
2./II.	10 cem	"	"	"
3./II.	15 cem	"	"	"
4./II.	12 cem	"	"	"
5./II.	12 cem	"	"	"
8./II.	15 cem	"	"	"
10./II.	15 cem	"	"	"

11./II.	15 cem	einer 2½ % Lösung	v. Na. oxal. per os.
12./II.	20 cem	"	"
13./II.	25 cem	"	"
15./II.	30 cem	e	"
16./II.	25 cem	"	"
18./II.	25 cem	"	"
19./II.	25 cem	"	"
20./II.	30 cem	"	"
22./II.	30 cem	"	"
23./II.	30 cem	"	"
24./II.	30 cem	"	"

Während der ganzen Fütterungsdauer zeigt die Katze keine Vergiftungssymptome. Der mehrfach untersuchte Harn enthält Eiweiss und reducirt alkalische Kupfersulfatlösung. Der Appetit der Katze schien erhalten, trotzdem magerte dieselbe zusehends ab. In der letzten Fütterungswoche frass die Katze nur sehr wenig. Am 23./II. macht sie schon einen schwer kranken Eindruck. Sie liegt apathisch da, frisst nichts, reagirt nicht auf Stiche und Schläge und scheint völlig benommen zu sein. Am 25./II. ist die Benommenheit bis zur Bewusstlosigkeit gesteigert, den Körper der Katze durchfährt hin und wieder leichtes Zittern. Am Morgen des 26./II. wird die Katze todt gefunden.

Section. Im Magen reichliche Geschwüre, besonders auf der Höhe der Falten und im Pylorustheil. Der Anfangstheil und das Endstück des Dünndarmes haben stark geröthete Schleimhaut, der übrige Darm ist blass. Die Nieren zeigen gelblich-weiße Streifung des Markgewebes, die Spitzen der Papillen enthalten kleine weissliche sicht- und fühlbare Körnchen. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergiebt folgenden Befund. Die Nierenepithelien trübe, keine ausgesprochene nephritische Veränderung vorhanden. Die geraden Harncanälchen sind ausgefüllt von Krystallen, welche meistens zu Büscheln gruppiert sind und das Lumen der Harncanälchen völlig ausfüllen. Die Glomeruli sind frei

von diesen Ablagerungen. Die Form der Krystalle lässt sich ziemlich schwer bestimmen. Es sind meistentheils Nadeln und Platten, deren Enden wie abgebrochen erscheinen.

Es ist also die Oxalsäure, um es noch einmal kurz zusammenzufassen, in Dosen von c. 40 mg pro Kilo Thier für Warmblüter ein tödtliches Gift. Die Hauptsymptome bestehen bei acuter Vergiftung in Respirationsstillstand, Lähmungs- oder Reizungserscheinungen von Seiten des Nervensystems, Harnveränderungen (Auftreten von Zucker, Eiweiss und Oxalsäurekrystallen) und Ablagerung von Oxalsäurekrystallen in den Harneanälchen der Niere. Bei chronischer Vergiftung werden die Thiere matt, apathisch und somnolent, mageren sehr stark ab und gehen schliesslich in einem soporösen Zustand zu Grunde. Die Ablagerung von Krystallen in der Niere ist auch bei solchen Vergiftungen der einzige Befund, aus dem sich die Diagnose der Oxalsäurevergiftung mit Sicherheit stellen lässt.

4. Ueber den Einfluss des neutralen oxalsäuren Natrons auf die Blutgerinnung.

Es werden 6 Gläschen aufgestellt, von denen das Glas

1. 4 ccm. physiologischer Kochsalzlösung,
2. 3 ccm. " " + 1 ccm. 1% Natriumoxalatlösung,
3. 3 ccm. " " + 1 ccm. 2% Natriumoxalatlösung,
4. 2 ccm. " " + 2 ccm. 2% Natriumoxalatlösung,
5. 1 ccm. " " + 3 ccm. 2% Natriumoxalatlösung,
6. 4 ccm. 2% Natriumoxalatlösung enthält. Hierauf werden in jedes Gläschen 4 ccm. frischen Aderlassblutes vom Hundegethan. Nach 8 Minuten ist das Blut in dem ersten (unvergifteten) Glase geronnen. Das in den übrigen Gläsern enthaltene Blut bleibt flüssig. Auch am folgenden Tage

ist das Blut in allen Gläsern, die Natriumoxalatlösung enthalten, nicht geronnen.

Dass durch Zusatz von Oxalaten zum Blute die Gerinnbarkeit desselben aufgehoben wird, war schon 1892 von Arthus¹⁾ dargethan worden, der nach Zusatz von 0,2% Ammoniumoxalatlösung zum Blute Ausbleiben der Gerinnung beobachtete. Dasselbe wurde auch von S. Druebin²⁾ constatirt, doch hebt letzterer ausdrücklich hervor, dass ein Gehalt von 0,2% Oxalat nicht die äusserste Grenze sei, bis zu welcher man heruntergehen könne. In der That habe ich bei meinem Versuche bei einem Verhältniss von 1 Oxalat zu 800 Blut noch Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit beobachten können. Bei einem Versuche mit Zusatz von 1 ctm Natriumoxalat zu 12 ccm. Blut, also bei einem Verhältniss von 1:1200, trat nach einer halben Stunde Gerinnung ein. Es scheint also das oben angegebene Verhältniss von 1:800 ungefähr die Grenze zu sein, bis zu welcher noch die Wirkung der Oxalsäure eintritt.

Oxalursäure.

Paul Krohl gelang es bei seinen Fütterungsversuchen mit oxalursauem Ammon bei Katzen und Kaninchen Zuckerausscheidung durch den Harn hervorzurufen, die ca. 7 Tage anhielt. Die von ihm mitgetheilten 2 Versuche ergeben diese Thatsache zur Evidenz. Was die übrigen Wirkungen des oxalursauen Ammons betrifft, so ist darüber aus der Schrift von Krohl nichts Näheres zu ersehen. Es scheint jedoch, dass die Thiere dasselbe ziemlich gut vertragen. Wenigstens zeigte eine von ihm im Laufe von ca. 2 Monaten gefütterte Katze, welche im Ganzen 18,4 g oxalur-

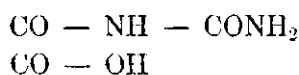
1) Zeitschrift f. Physiol., herausg. von Du Bois-Reymond, Jahrg. 1891, Heft 5, p. 505.

2) S. Druebin. Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen bei den Säugethieren und die wirklichen Blutplättchen des Frosches. Inaug. Diss. Dorpat 1893, p. 9.

sauren Ammons bekommen hatte, keine Krankheitsercheinungen bis auf die fortwährend bestehende Glykosurie.

Der von Krohl beobachtete Diabetes erinnerte an die bei Oxalsäurevergiftung vorkommende Zuckerausscheidung und es lag nahe, wenn man die chemische Verwandtschaft der Oxalursäure mit der Oxalsäure in Erwägung zog, diese Glykosurie auch auf dieselben Ursachen zurückzuführen, mit andern Worten, es drängte sich die Vermuthung auf, dass die Oxalursäure ebenso wie das Alloxan, die Parabansäure und das Oxamid im Körper in Oxalsäure übergeht und dieselben Wirkungen, wenn auch in schwächerem Maasse hervorruft.

Die Formel der Oxalursäure ist



Beim Behandeln mit verdünnten Säuren geht sie sehr leicht unter Wasseraufnahme in Oxalsäure und Harnstoff über. Es galt nun nachzuweisen, ob auch im Organismus dieselbe Spaltung vor sich gehen kann.

Das von mir benutzte oxalursäure Ammon war frisch aus der Fabrik von Carl Pape in Ziegelhausen bei Heidelberg bezogen. Krohl hat seine Versuche mit einem Präparat angestellt, das er aus dem hiesigen Chemischen Cabinet erhalten hatte. Dasselbe hatte, bevor es zur pharmakologischen Untersuchung benutzt wurde, längere Zeit gestanden und war, da es von Justus Liebig dargestellt worden war, von Krohl nicht weiter auf seine Reinheit geprüft worden.

Versuche mit Oxalursäure.

1. Wirkung auf den ganzen Frosch.

Versuch I. Einem mittelgrossen Frosch werden 4 ctg oxalurs. Ammons in den Rückenlymphsack injicirt. Der Frosch wird den Tag über beobachtet und lässt keine Störung seines Wohlbefindens bemerken.

Versuch II. Derselbe Frosch erhält am darauffolgenden Tage wiederum 4 etg des Ammoniumsalzes subcutan. Auch diese Dosis verträgt er vollkommen reactionslos.

Versuch III. Ein mittelgrosser Frosch erhält 8 etg Ammonium oxaluricum subcutan. Der Frosch verträgt die Gabe völlig reactionslos.

Versuch IV. Derselbe Frosch erhält am folgenden Tage wiederum 8 etg des Giftes subcutan. Wiederum wird die Gabe ohne Folgen vertragen.

Versuch V. Ein kleiner Frosch erhält 0,1 g oxalurs. Ammons subcutan. Weder am selben Tage noch an den darauffolgenden lassen sich irgend welche pathologische Erscheinungen an ihm constatiren.

Ein weiteres Steigen mit der einverleibten Dosis verbot sich von selbst, da das oxalursäure Ammon sich in kaltem Wasser kaum zweiprocentig löst und man schon um 0,1 g einführen zu können das Gift in warmer Lösung injiciren musste. Doch glaube ich, dass auch diese von uns angewandte Dosis den Schluss gestattet, dass das oxalursäure Ammon auf den Frosch garnicht oder nur in sehr grossen Dosen wirkt, da selbst ein kleines Exemplar noch eine Dosis vertrug, welche 10 Mal so gross war, als die tödtliche Dosis der oxalsäuren Salze. Um mich nun über die Wirkung der Oxalursäure auf die einzelnen Organe im Speciellen zu orientiren, stellte ich noch Durchströmungsversuche des ausgeschnittenen Froschherzens am Williams'schen Apparat an, die ich im Folgenden mittheile.

2. Durchströmungsversuche des Froschherzens am Williams'schen Apparat.

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10 h. 50 m.	31	5,0	Blutkochsalzgemisch (6 : 4).
	52	32	
	54	32	
		5,0	
		5,2	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
56	34	5,2	
58	34	4,5	
11 h. 00 m.	36	4,5	
02	38	7,0	
04	36	8,0	
06	36	8,0	
08	36	8,0	
12	35	8,2	Zusatz von 0,02 g oxalurs. Am. Concentr. 1 : 2500.
15	36	8,0	
18	36	8,0	
20	37	8,0	
22	37	8,0	
24	38	8,0	
26	38	8,0	
28	37	7,8	
30	38	8,0	
34	38	7,5	Zusatz von 0,02 g oxalurs. Am. Concentration 1 : 1250.
40	41	7,5	
42	42	7,5	
46	40	7,0	
48	42	6,8	
50	42	6,8	
52	42	7,0	
54	42	7,0	
56	42	7,0	
58	42	6,8	
12 h. 00 m.	42	6,8	
02	41	6,5	
04	42	6,8	
06	41	7,0	
08	41	6,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10	41	7,0	Zusatz von 0,02 g oxalurs. Am. Concentr. 1:833.
15	41	6,8	
20	43	7,8	
25	44	7,0	
30	43	6,5	
35	44	7,0	
37	44	6,5	
1 h. 00 m.	44	6,0	
30	44	6,0	
35	44	6,0	
2 h. 00 m.			Abbruch des Versuches.

Versuch II.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h. 15 m.	46	10,0	Blutkochsalzgemisch (6:4).
17	45	9,5	
20	46	9,5	
22	46	9,5	
25	46	9,0	
27	46	9,0	
28	46	9,0	
32	46	10,0	Zusatz von 0,025 g oxalurs. Am. Concentr. 1:2000.
35	46	10,0	
37	45	10,0	
38	45	10,0	
40	45	10,0	
42	45	10,0	
45	46	10,0	
50	44	10,0	Zusatz von 0,025 g oxalurs. Am. Concentr. 1:1000.
52	46	9,8	
54	45	9,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
56	46	9,0	
58	44	9,0	
6 h. 02	48	9,2	
06	48	8,5	
09	52	8,5	
12	53	8,0	
15	54	8,0	
17	53	8,0	
20	53	8,0	
25	53	8,0	
30	53	8,0	Zusatz von 0,025 g oxalurs. Am. Con- centr. 1 : 666.
35	56	7,5	
40	53	7,0	
45	55	7,0	
50	55	7,0	
52	56	7,0	
55	58	7,0	
57	58	7,0	
7 h. 00	58	7,0	
02	58	7,3	
04	57	7,3	
06	57	7,3	
10	58	7,0	
15	58	7,0	Zusatz von 0,025 g oxalurs. Am. Con- centr. 1 : 500.
20	56	6,5	
25	54	6,5	
30	58	6,8	
35	58	6,5	
40	56	7,0	
8 h. 00	56	7,0	
10			Abbruch des Versuches.

Aus den beiden soeben mitgetheilten Versuchen sehen wir, dass von einer Wirkung des oxalursauen Ammons auf das Froschherz kaum die Rede sein kann. Bei dreistündiger Einwirkung des Mittels arbeitete das Froschherz noch vollkommen ungestört und liess keine Zeichen der Ermattung erkennen. Wohl scheint es bei aufmerksamer Betrachtung der Zahlenreihen, als ob das Herz nach längerer Einwirkung des oxalursauen Ammons schneller zu schlagen anfinge, doch ist diese Steigerung der Frequenz zu gering, um aus ihr auf eine Giftwirkung der Säure schliessen zu können. Es kommen da vielmehr andere Verhältnisse in Betracht, wie etwa die Einwirkung der Zimmerwärme auf das Blut, wodurch sehr leicht die geringe Steigerung der Frequenz der Herzschläge erklärt werden könnte. Die Schwankungen in der Menge des gelieferten Blutquantums liegen ebenfalls innerhalb der gewöhnlichen und möglichen Fehlergrenzen, so dass man auch von einer Wirkung des oxalursauen Ammons nach dieser Richtung hin kaum reden kann, ohne den Thatsachen Gewalt anzuthun.

Ich fasse also meine Resultate in der Behauptung zusammen, dass das oxalursauere Ammon in der von mir angewandten Dosis weder auf das Nervensystem, noch auf die Circulationsorgane des Frosches wirkt.

3. Versuche an Warmblütern.

Wie ich schon oben hervorgehoben, gelang es Kroll durch Darreichung von oxalursauem Ammon bei Katzen und Kaninchen einen ca. 7 Tage anhaltenden Diabetes hervorzurufen. Es war für mich von Interesse zu erfahren, ob auch andere Vergiftungssymptome durch dieses Mittel hervorgerufen werden können. Ich fütterte daher Katzen mit grossen Dosen des oxalursauen Ammons und beobachtete sie während der ganzen Fütterungsdauer sehr genau. Die Resultate, zu denen ich dabei kam, sind aus den folgenden Versuchen ersichtlich.

Versuch I. Eine 3400 g. schwere Katze bekommt am 13./II. 3,0 g oxalurs. Ammons per os durch die Schlundsonde.

Am 14./II. zeigt die Katze keine Krankheitsercheinungen, hat Appetit und ist völlig munter. Der Harn wird aufgefangen und auf Zucker und Eiweiss untersucht. Es enthält derselbe jedoch keinen Zucker und kein Eiweiss.

Am 15./II. bekommt dieselbe Katze 3,0 g oxalursauen Ammons per os durch die Schlundsonde.

Der am 15./II. gelassene Harn reducirt alkalische Kupfersulfatlösung nicht.

Am 16./II. werden der Katze 0,5 g oxalurs. Ammons in das Blut gespritzt. Der Harn reducirt nicht.

Am 18./II. erhält die Katze 2,0 g oxalurs. Ammons per os durch die Schlundsonde. Der Harn reducirt nicht. Die Katze scheint völlig munter zu sein.

Am 19./II. 2,0 g auf dieselbe Weise.

Am 20./II. 2,0 g Die Katze ist völlig munter. Der Harn reducirt alkalische Kupfersulfatlösung nicht. — Es hatte also das Versuchsthier 12,5 g oxalurs. Ammons im Laufe von 7 Tagen erhalten, ohne dass dasselbe irgend eine Wirkung auf das Allgemeinbefinden des Thieres offenbart hätte und ohne dass Zucker in nachweisbaren Mengen im Harn aufgetreten wäre.

Versuch II. Eine Katze von 2200 g bekommt am 16./II. 2,0 g oxalurs. Ammons per os durch die Schlundsonde. Am 17./II. wird der aufgefangene Harn auf Zucker untersucht. Die Reductionsprobe mit alkalischer Kupfersulfatlösung fällt negativ aus.

Am 18./II. 2,0 g oxalurs. Ammons durch die Schlundsonde

" 19./II. 2,0 g	"	"	"	"	"
" 20./II. 2,0 g	"	"	"	"	"
" 22./II. 2,0 g	"	"	"	"	"
" 24./II. 2,0 g	"	"	"	"	"
" 25./II. 2,0 g	"	"	"	"	"

Am 27./II.	2,0 g	oxalurs.	Ammons	durch	die	Schlundsonde
„ 28./II.	2,0 g	„	„	„	„	„
„ 1./III.	2,0 g	„	„	„	„	„
„ 2./III.	2,0 g	„	„	„	„	„
„ 3./III.	2,0 g	„	„	„	„	„
„ 4./III.	3,0 g	„	„	„	„	„
„ 5./III.	3,0 g	„	„	„	„	„

Es hatte in diesem Versuche die Katze vom 16./II. bis zum 4./III. 30 g oxalursauen Ammons in fast täglichen Gaben von 2,0 g erhalten, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Der Harn wurde täglich aufgefangen und auf Zucker untersucht, es gelang mir jedoch der Nachweis desselben nicht ein einziges Mal. Ich versuchte nun, ob das Gift vielleicht vom Blute aus wirke, wenn es in grösseren Dosen eingeführt wird.

Versuch III. Einer Katze von 2500 g wird am 19./II. 1,0 g oxalursauen Ammons in die präparierte u. mit einer Injectionscanüle versehene vena jugularis gespritzt. Die Katze ist nach der Injection völlig munter und zeigt auch an den folgenden Tagen keine Krankheitssymptome. Der Harn wird am 20./II. untersucht. Derselbe reducirt alkalische Kupfersulfatlösung nicht.

Versuch IV. Einer Katze von 2700 g werden am 23./II. 2,0 g oxalursauen Ammons in's Blut gespritzt. Keine Vergiftungssymptome. Im Harn lässt sich kein Zucker nachweisen.

Bevor ich auf die Resultate dieser Versuche eingehe, lasse ich gleich im Anschluss hieran noch die Schilderung eines mit oxalursauem Ammon angestellten Blutdruckversuches folgen.

4. Blutdruckversuch mit oxalursauem Ammon.

16./II. Eine Katze von 3300 g wird in üblicher Weise aufgespannt und präpariert. Das Gift wird ihr in's Blut injicirt.

T.	D — schw.	Bd.	P ¹⁾ .	Bemerkungen.
11 h. 25 m.	70—80	150	200	
26	70—80	150	200	
28	70—80	150	208	
30	70—80	150	200	
32	70—75	145	192	
34	70—75	145	200	Injection von 2 etg oxalurs. Am.
36	75—85	160	192	
38	72—76	148	200	
40	75—80	155	192	
32	72—78	150	192	
44	70—74	144	200	
46	72—78	150	200	
48	72—78	150	200	
50	72—78	150	200	
52 m.	70—76	156	184	Injection von 2 etg oxalurs. Am.
54	70—76	146	184	
56	72—78	150	192	
58	72—78	150	192	
12 h. 00	72—78	150	192	
02	70—80	150	192	
03	70—80	150	192	
05	70—80	150	192	
06	72—78	150	192	
08	70—80	150	200	
10	70—80	150	200	
12	72—78	150	184	Injection von 2 etg oxalurs. Am.
14	68—76	144	192	
16	72—76	148	192	
18	68—74	142	192	

1) T = Tempus, D — schw. = Druckschwankungen, Bd. = mittlerer Blutdruck, P = Puls.

T.	D—schw. Bd.	P.	Bemerkungen.
12 m. 20 m.	72—78	150 192	Injection von 4 etg oxalurs. Am.
22	72—76	148 184	
26	68—72	140 200	
28	65—70	135 192	
30	68—72	140 200	
32	66—72	138 200	
35	62—68	130 200	
37	62—68	130 192	
39	62—68	130 192	
40	62—68	130 192	
42	66—70	136 192	Injection von 4 etg oxalurs. Am.
44	64—68	132 192	
46	60—64	124 192	
48	58—62	120 192	
50	58—64	122 192	
52	60—66	126 184	
54	58—64	122 184	
56	60—66	126 184	
58	62—66	128 184	
1 h. 00	64—66	130 184	
06	62—68	130 184	4 etg oxalurs. Am.
08	56—58	114 184	
10	56—60	116 184	
12	56—60	116 184	
15	58—62	120 184	
17	58—62	120 184	
19	60—62	122 184	
20	60—62	122 184	
22	58—62	120 184	
24	58—62	120 184	4 etg oxalurs. Am.
26	58—62	120 192	
30	60—62	122 184	

T.	D — schw. Bd.	P.	Bemerkungen.
1 h. 32 m.	60—64	124 184	
34	60—64	124 184	
40	60—64	124 184	
42	60—66	126 184	4 etg oxalurs. Am.
45	60—64	124 184	
50	60—68	128 184	
52	62—68	130 184	4 etg oxalurs. Am.
54	60—66	126 184	
56	60—66	126 184	
58	62—68	130 192	
2 h. 00	62—68	130 184	Abbruch des Versuches.

Die Katze hatte in diesem Versuch im Ganzen 0,34 g oxalursäuren Ammons erhalten. Der Puls wurde dabei gar nicht alterirt und der Blutdruck ebenso wenig. Er schwankte beständig zwischen 150—120 mm, ohne dass man nennenswerthe Veränderungen hätte wahrnehmen können. Einige Minuten lang stand er unter 120 mm, erhob sich jedoch sofort wieder zur alten Höhe, auf der er sich hielt, ohne wiederum abzufallen. Das Befinden der Katze war anfangs ein gutes, später stellte sich Eiterung ein, an der die Katze zu Grunde ging.

Ergebnisse. Das oxalursäure Ammon war also von mir in sehr grossen Dosen angewandt worden, ohne dass es mir gelungen wäre irgend ein Vergiftungssymptom zu erzeugen. Weder bei der Fütterung per os noch bei Injectionen in's Blut wurden die Thiere krank, sondern vertrugen die verabreichte Dosis vollständig reactionslos. Auch bei näherer Untersuchung der Wirkung der Oxalursäure auf die Kreislaufsorgane ergab sich, dass dieselbe gleich Null sei. Was aber das Auffallendste war, es fand sich kein Zucker trotz genauester Prüfung und täglicher Untersuchung. Dieses Resultat meiner Versuche steht in directem Gegensatz zu der Angabe von Kroll, dass durch das oxalursäure Am-

mon eine c. 7 Tage anhaltende Zuckerausscheidung hervorgerufen werde. Dass Krohl es wirklich mit einer Glykoseurie bei seinen Versuchsthieren zu thun hatte, darüber lassen seine genauen Untersuchungen, sowie die ausgeführte Gährungsprobe kaum einen Zweifel. Es liess sich also dieser Widerspruch nur dadurch erklären, dass wir beide mit verschiedenen Präparaten gearbeitet hatten und es musste mithin angenommen werden, dass das eine oder das andere Präparat kein reines oxalursaures Ammon gewesen sei. Um mich jedoch noch vorher von der Richtigkeit der Krohl'schen Angaben zu überzeugen, versuchte ich mir den Rest des Präparates, mit dem Krohl gearbeitet hatte, zu verschaffen, was mir auch, dank der Liebenswürdigkeit der Herrn Prof. Tammann, gelang. Die beiden Präparate unterschieden sich schon im Aussehen von einander. Das von Krohl benutzte Präparat war weiss und bildete „seidenglänzende, lange an den Enden zugespitzte Prismen, die sich zu schönen Doppelbüscheln oder zu mehr oder weniger vollständigen Rosetten anordnen“. Das andere, von mir benutzte Präparat dagegen war nicht weiss, sondern gelblich, die Krystalle waren von prismatischer Gestalt, an den Enden häufig abgebrochen. Wenn man nach dem Aussehen hätte urtheilen wollen, so musste dem von Krohl benutzten Präparate unbedingt der Vorzug in Bezug auf Reinheit gegeben werden. Wie sich diese beiden Präparate in der Wirkung von einander unterschieden, darüber geben die folgenden Versuche mit dem von Krohl benutzten Präparat näheren Aufschluss.

Versuch I. 24./III. Einer Katze von 3700 g werden 0,2 g des Präparates in wässriger Lösung in's Blut gespritzt. Am 25./III. wird der Harn der Katze auf Zucker untersucht. Derselbe reducirt alkalische Kupfersulfatlösung auffallend stark. Am 26./III. macht das Thier den Eindruck eines schwerkranken, es liegt mit geschlossenen Augen vollständig apathisch da, ohne auf Stiche und Schläge zu reagiren. Am 27./III. stirbt die Katze. Die Section er-

giebt: Im Magen an einigen Stellen kleine Blutaustritte in die Schleimhaut, im Duodeum ebensolche Blutungen. Im untersten Theil des Dünndarmes, sowie an einzelnen Stellen des Dickdarmes finden sich ebensolche Blutaustritte. Die Nieren bieten nichts Abnormes dar.

Versuch II. Eine 3300 g schwere Katze wird aufgebunden und zur intravenösen Injection präparirt. Hierauf werden ihr 0,3 g desselben Präparates in wässriger Lösung injicirt. Noch während der Injection beginnt die Katze stark dyspnoisch zu athmen und nachdem sie 0,3 g erhalten (10 Spritzen) stirbt sie unter den Erscheinungen stärkster Athemnoth und unter Streckkrämpfen des ganzen Körpers. Die Section ergiebt: Im Magen Galle, Dünndarm geröthet, sonst nichts Abnormes.

Versuch III. Eine 3500 g schwere Katze wird am 3./III. aufgebunden und zur intravenösen Injection präparirt. Zu gleicher Zeit wird der Puls beobachtet.

T.	P.	Bemerkungen.	
10 h 25	168		
26	168	0,02 g. Ammon. oxalur.	
30	160	0,02 g.	" "
33	160	0,02 g.	" "
34	152		
35	148	0,02 g.	" "
36	144		
37	152		
39	152	0,02 g.	" "
40	152		
43	156	0,02 g.	" "
48	156	0,02 g.	" "
49	160		
53	144	0,02 g.	" "
55	144		
56	144		
58	148	0,02 g.	" "

T.	P.	Bemerkungen.
11 h 00	160	Das Herz schlägt sehr schwach.
03	144	0,02 g Ammon. oxalur.
06	132	
09	120	
10	140	
12	140	0,02 g " "
13	140	
14	140	Das Herz schlägt sehr schwach und unregelmässig.

Die Katze wird losgebunden und in den Käfig gesetzt. Der am 4./III. gelassene Harn reducirt stark alkalische Kupfersulfatlösung. Die Katze ist am 6./III. schwer krank, sie liegt theilnahmlos da und frisst nichts. Am 7./III. stirbt sie. Die Section ergiebt keine nennenswerthen Veränderungen. Die Nieren werden mikroskopisch untersucht und weisen folgenden Befund auf: Die Nierenepithelien trübe, in den gewundenen Harnkanälchen finden sich an einigen Stellen Ablagerungen von Krystallen, welche in Drusen zusammenliegen und den Krystallen der Oxalsäure durchaus ähnlich sehen.

Während also die grössten Dosen des anfangs von mir benutzten Präparates gegeben werden konnten, ohne dass auch nur irgend ein Vergiftungssymptom aufgetreten wäre, riefen verhältnissmässig kleine Dosen des von Krohl benutzten Präparates schon schwere Vergiftungserscheinungen und Tod der Versuchsthiere hervor, wobei das Vergiftungsbild durchaus der Oxalsäureintoxication ähnlich sah. Diese Aehnlichkeit tritt noch auffallender hervor, wenn man den mikroskopischen Nierenbefund berücksichtigt, wie er sich in Versuch III uns bot. -- Um nun Gewissheit darüber zu haben, welches von beiden Präparaten das reine oxalursäure Ammon sei, wurden dieselben chemisch untersucht.

Es ergab sich dabei Folgendes: Das von mir anfangs benutzte Präparat gab alle Reactionen der reinen Oxalursäure, während das Präparat, mit dem Krohl gearbeitet hatte, alle Reactionen der Oxalsäure gab und zwar: Chlorcalcium rief in Lösung des letztgenannten Präparates schon in der Kälte und sofort einen massigen weissen Niederschlag hervor, was beim anderen Präparat erst nach längerem Kochen und Stehenlassen geschah. Der Niederschlag war dabei nicht so massig, wie im ersten Falle. Salpetersaures Silber erzeugte in der einen Lösung einen weissen Niederschlag, der sich beim Kochen nicht wieder auflöste, in der zweiten dagegen einen ebensolehen Niederschlag, der sich beim Erwärmen wieder auflöste. Es war also bewiesen, dass das von Krohl benutzte Präparat nicht rein war, sondern Oxalsäure enthielt, die wahrscheinlich bei längerem Stehen sich gebildet hatte. Dieser Umstand reicht aus, um die Verschiedenheit der von mir und Krohl erhaltenen Resultate zu erklären. Krohl hatte allerdings in dem von ihm angeführten ersten Versuch seine Katze lange Zeit hindurch mit seinem Mittel gefüttert, ohne dass dieselbe andere Vergiftungserscheinungen als die Glykosurie gezeigt hätte, während in den 3 von mir angeführten Fällen schon bei 0,2 - 0,3 g die Symptome der acuten Oxalsäurevergiftung auftraten. Es lässt sich jedoch dieser Widerspruch dadurch erklären, dass die Zersetzung des Präparates im Laufe der zwei Jahre, die seit den Versuchen von Krohl verflossen, weiter gegangen ist, was nicht nur möglich, sondern sogar höchst wahrscheinlich ist. Es ist also der von Krohl beobachtete Diabetes kein Oxalursäurediabetes, sondern ein Symptom der Oxalsäurevergiftung des Organismus, wie er sie durch Darreichung eines nicht vollkommen reinen Präparates erzeugt hatte.

Die Oxalursäure dagegen hat meiner Ansicht nach gar keine Wirkung, oder wenn ich mich vorsichtiger ausdrücken

soll, sie hat auf die von mir als Versuchsthiere benutzten Katzen keine sichtbare Giftwirkung. Es lag die Annahme nahe und namentlich aus theoretischen Gründen wegen der leichten Zersetzlichkeit der Oxalursäure in Oxalsäure und Harnstoff, dass dieser letztere Process im Organismus vor sich gehe und dass die Oxalursäure ähnlich wirke, wie das Alloxan, Parabansäure und das Oxamid, von denen es nachgewiesen ist, dass sie im Organismus in Oxalsäure übergehen und dort die Symptome des Oxalsäureintoxication hervorrufen. Dass dieses bei der Oxalursäure nicht der Fall ist, glaube ich durch meine Versuche bewiesen zu haben. Leider kann ich nichts Genaueres über den Verbleib und das Schicksal der Oxalursäure im Organismus angeben. Es wäre möglich, dass sich dieselbe in Oxalsäure und Harnstoff spaltet, dann muss aber das erstgenannte Spaltungsproduct sich zum mindesten durch Auftreten eines Diabetes documentiren, wie er selbst bei kurzdauernder Einwirkung der Oxalsäure auftritt. Da dieses nicht der Fall ist, so kann ich nur annehmen, dass die gebildete Oxalsäure sofort weiter verbrannt wird, ein Verhalten, das allerdings bei Vergiftungen mit Oxalsäure für dieselbe nicht constatirt werden konnte.

Es würde sich diese Frage, wie ich glaube, durch Stoffwechselversuche bei Oxalursäurefütterung leicht lösen lassen.

Vulpinsäure.

Die Vulpinsäure gehört zu Flechtensäuren, einer Gruppe von Stoffen, die in den Flechtenpilzen als Ausscheidungsproducte der Hyphen vorkommen. Sie wurde von Bebert¹⁾ im Jahre 1831 in der *Evernia vulpina* Ach. s. *Cetraria vulpina* s. *Lichen vulpinus* L. entdeckt und beschrieben. Diese Flechte kommt namentlich in den Ost- und

1) Journal de Pharm. XVII pag. 696, (1831).

Westalpen, sowie in dem Kjölengebirge Norwegens vor. Ihr Name Wolfsmoos — schwedisch Ulfmossa — deutet auf ihre Anwendung hin. Sie wird nämlich in Norwegen vermisch mit Krähenaugen als Wolfsgift benutzt. Infolge der ungenauen ersten Beschreibung von Bebert wurde die Vulpinsäure lange Zeit hindurch mit Chrysophansäure verwechselt und man hielt sie auch für identisch mit dieser. Erst im Jahre 1860 gelang es Möller und Strecker¹⁾ einiges Licht in diese Frage zu bringen und die Verschiedenheit der Vulpinsäure und Chrysophansäure zu beweisen. Die Darstellung der Vulpinsäure aus der Flechte gelingt nach Möller und Strecker am besten durch Maceration mit einer dünnen Kalkmilch. Der auf diese Weise gewonnene Auszug wird mit Salzsäure gefällt, der Niederschlag auf dem Filter gesammelt und mit kaltem Wasser ausgewaschen. Die auf diese Weise gewonnene Vulpinsäure wird zum Zwecke weiterer Reinigung mehrmals aus kochendem Alkohol oder aus Spiritus umkrystallisirt. Beim Erkalten scheidet sie sich dann in langen gelben Nadeln oder in monoklinen Krystallen ab. Die Säure ist in Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol schwer, leichter in heissem löslich, noch leichter löst sie sich in Benzol, Petroläther und Aether, am leichtesten jedoch in Chloroform, das sehr schnell grosse Mengen der freien Säure aufnimmt. Die Formel der Vulpinsäure berechneten Moeller und Strecker auf $C_{19}H_{14}O_5$.

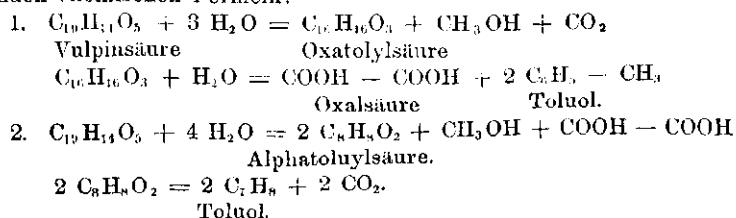
Von den Salzen der Vulpinsäure untersuchten sie das Kalisalz, das Ammonium- Baryum- und Silbersalz. Die Vulpinsäure löst sich in Alkalien auf und bildet mit ihnen Salze. Die Salze der alkalischen Erden sind in Wasser etwas weniger löslich. Was endlich die Zersetzungsproducte der Vulpinsäure betrifft, so fanden Moeller und Strecker, dass sie beim Behandeln mit Kalilauge Methylalkohol, Kohlensäure und Oxatolylsäure ($C_{16}H_{16}O_3$) liefere,

¹⁾ Möller und Strecker. Chemische Untersuchungen der Vulpinsäure. Ann. der Chemie Bd. 113, 1860. pag. 56.

welch' letztere wiederum beim Behandeln mit Kalilauge in Oxalsäure und Toluol zerfällt. Beim Zersetzen der Vulpinsäure mittelst Barytwasser liefert dieselbe: Methylalkohol, Oxalsäure und Alphotoluylsäure ($C_8H_8O_2$), welche ihrerseits wiederum durch Barythydrat in Kohlensäure und Toluol gespalten wird¹⁾. Es sind also die Endproducte der Spaltung in beiden Fällen dieselben, nämlich: Toluol, Oxalsäure, Kohlensäure und Methylalkohol.

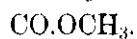
Ausgehend von den Untersuchungen der beiden oben genannten Autoren beschäftigte sich A. Spiegel²⁾ eingehend mit der Vulpinsäure. Das stete Auftreten von Methylalkohol unter den Zersetzungsproducten der Vulpinsäure liess ihn vermuthen, dass diese der Monomethyläther einer zweibasischen Säure sei. Es gelang ihm denn auch in der That diese Säure schon aus der Flechte zu gewinnen, indem er durch einen Ueberschuss von Kalkmilch die Vulpinsäure zu einer neuen Säure verseifte, die er mit dem Namen Pulvinsäure belegte. A. Spiegel hat auch die Oxydations- und Reductionsproducte der Vulpinsäure genau untersucht und suchte die Constitution der beiden Säuren zu ermitteln. Durch seine Untersuchungen und die von J. Volhard³⁾ ist nunmehr ihre Constitution festgestellt. Nach diesen Untersuchungen hat die Vulpinsäure folgende Constitution:

1) Die oben geschilderten Vorgänge finden ihren Ausdruck in folgenden chemischen Formeln:

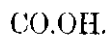


2) A. Spiegel, Chem. Ber. 13. 1880, p. 1629. Annal. der Chemie Bd. 219, 1880 pag. 1.

3) J. Volhard, Ueber die Synthese der Vulpinsäure und die Constitution der γ -Ketonsäuren. Sep.-Abdr. aus d. Verh. d. Naturf.-Ges. zu Halle. Bd. 17, 1892.



Die Pulvinsäure, deren Methylester sie ist, ist folgendermassen constituirt.



Die Pulvinsäure ihrerseits ist wiederum ein inneres Anhydrid der Diphenylketipinsäure:



Diese sogenannte Diphenylketipinsäure ist ihrerseits ein Derivat der Ketipinsäure oder Oxalyldiessigsäure:



welche als Derivat der Oxalsäure aufzufassen ist, wobei die beiden Hydroxylgruppen in der Oxalsäure durch 2 Essigsäureradicale ersetzt sind. Es kann somit die Vulpinsäure als ein überaus hochcomplicirtes Derivat der Oxalsäure angesehen werden und es erschien interessant die Wirkung

dieses Stoffes auf den thierischen Organismus zu prüfen und zu ermitteln, ob dieselbe an die Oxalsäurewirkung erinnere oder nicht. Prof. Kober hat aus diesem Grunde die Vulpinsäure und die Pulvinsäure einer vorläufigen Prüfung unterworfen, deren Resultate er auf der Sitzung der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft vom 3./XII. 1892 mittheilte¹⁾. Die Resultate, zu denen Prof. Kober bei seinen Untersuchungen gelangte, sind die folgenden.

1) „Die irritirende Wirkung der pulverisirten Flechte für Schleimhäute kommt in gleichem Grade der pulverisirten Säure zu. Auch Auflösungen der Säure, resp. ihrer Salze wirken bei längerem Contact auf Schleimhäute reizend.

2) Elementarorganismen sterben in solchen Lösungen schneller ab, als in Lösungen indifferenten Salze.

3) Isolirte Frochsmuskeln sterben darin binnen 8 Stunden ab bei einer Concentration von 1:4000.

4) Das am Williams'schen Apparat arbeitende Frosh-herz wird von vulpinsäurem Natron bei einer Concentration von 1:6600 binnen einer Stunde und von 1:13000 binnen 1½ Stunden abgetödtet.

5) Am ganzen Frosh ergreift die Wirkung gleichzeitig das Centralnervensystem und das Herz. Dosen von 4 mg Säure als Natronsalz gegeben, tödten selbst grosse Exemplare. Bei Esculenten wird das Nervensystem davon gleich gelähmt; bei Temporarien können Reizungserscheinungen der motorischen Sphäre, selbst Tetanus vorhergehn. Am Herzen wird gleichzeitig der musculäre wie der nervöse Apparat bis zur Functionsunfähigkeit abgeschwächt.

6) Am Warmblüter erwies sich die Säure als Natronsalz innerlich, subcutan oder intravenös injicirt, ebenfalls als giftig. Am empfindlichsten sind Katzen, bei denen pro kg innerlich 30 mg und intravenös 25 mg tödtlich wirkten. Am unempfindlichsten ist — wie für viele andere Gifte so auch

1) Sitzungs-Ber. der Dorp. Naturt.-Ges. Jhrg. 1893 S. 162 ff.

für unsere Säure — der Igel, welche per os Dosen von 121 mg pro kg Körpergewicht überstehen können.

7) Die Symptome, welche namentlich an Katzen studirt wurden, bestehen in Dyspnoë, Erbrechen, Zuckungen, Ansteigen des Blutdruckes und Pulsverlangsamung, welche Erscheinungen central bedingt sind durch Reizung des Athemcentrums, vasomotorischen Centrums, Hirnkrampfcentrums und Brechcentrums. Bei Application des Giftes in den Magen wird dieser ausserdem noch local gereizt und dadurch der Brechreiz verstärkt. Chloralhydrat unterdrückt die Krämpfe, aber nicht die Athemnoth.

8) Bei ganz acuter intravenöser Vergiftung brauchen sich keine groben anatomischen Veränderungen in der Leiche zu finden und bei mikroskopischer Prüfung des secernirenden Nierenparenchyms finden sich beim Kaninchen amorphe oder halbkrySTALLINISCHE Massen von vulpinsäurem Kalk.

9) Bei subacuter oder chronischer Vergiftung per os finden sich deutliche Irritationsercheinungen der ersten Wege, welche sich bis zur Geschwürsbildung steigern können, sowie Albuminurie und Nephritis.

10) In nicht allen Fällen, aber doch nicht selten, enthielt der Harn der acut, aber nicht zu rasch, vergifteten Thiere eine reducirende Substanz, welche theils Zucker, theils Glykuronsäure zu sein schien. Beim Igel, wo diese Säure schon normaler Weise vorhanden sein kann, wurde die Ausscheidung derselben wesentlich gesteigert.

11) Ein Unterschied zwischen synthetischer und aus Wolfsmoos dargestellter Säure ist nicht vorhanden.

12) Der Nachweis der Vulpinsäure liess sich sowohl im Harn als im Blute führen. Zum Nachweis im Blute wurde die von dem Vortragenden erfundene Methode der Zinkfällung des Blutes angewandt. Das Ausschütteln aus dem Harn gelang am besten mit Chloroform bei saurer Reaction. Der in sodahaltigem Wasser aufgenommene Verdun-

stungsrückstand gab mit Metallsalzen, sowie mit Säuren Niederschläge, welche z. Th. schön krystallinisch wurden.“

Diese bemerkenswerthen von Prof. Kobert constatirten vorläufigen Thatsachen weisen auf eine „unleugbare Aehnlichkeit der Wirkung der vulpinsäuren und oxalsäuren Salze hin“. Es erschien somit lohnend die Untersuchungen nach dieser Richtung hin zu vervollständigen und ich ging daher gern auf den Vorschlag von Prof. Kobert ein seine Untersuchungen über die Vulpinsäure fortzusetzen und zu vervollständigen. Die im Folgenden veröffentlichten Versuche stammen nur zum Theil von mir, zum andern Theil von Prof. Kobert, der die Freundlichkeit hatte mir die Veröffentlichung seiner Versuche zu übertragen. Ich habe daher im Folgenden bei den einzelnen Versuchen den Namen des Autors hinzugefügt.

I. Versuche an Kaltblütern.

A. Wirkung auf den ganzen Frosch.

Versuch I. Ein mittelgrosser Frosch (*Temporaria*) erhält 6,8 mg Vulpinsäure subcutan. Nach 50 Minuten wird er in stärkster Strecklage todt, aber nicht starr gefunden. Auf Reizung des Rückenmarkes macht er keine Streckbewegungen. Directer Reiz der Muskeln ruft schwache Zuckungen hervor. (Kobert.)

Versuch II. Ein Frosch von 45 g (*Temporaria*) erhält 5 mg Vulpinsäure subcutan. Nach 40 Minuten wird er todt gefunden. Hinterbeine gestreckt, nicht steif. Reizung des Rückenmarks ruft sofortige Zuckungen der Extremitäten hervor. Das freigelegte Herz steht in der Diastole. Muskeln erregbar. (Neuberg.)

Versuch III. Ein mittelgrosser Frosch (*Temporaria*) erhält um 5 h 3,8 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. 5 h 50 m tetanische Zuckungen der Hinterbeine. Von da ab liegt er regungslos. Reizung des Rückenmarks mit dem elektrischen Strom ruft noch einmal Streckung der hintern Extremitäten hervor; darauf ist aber die Reizung selbst mit den stärksten elektrischen Strömen wirkungslos. Der frei-

gelegte N. Ischiadicus giebt bei elektrischer Reizung keine Zuckung der Extremität, während die Muskeln an sich zu dieser Zeit noch zucken. Nach 10 Minuten ist auch die Muskeleirregbarkeit geschwunden. Das freigelegte Herz steht in ausgesprochener Diastole und fängt weder beim Betupfen mit Atropin, noch bei mechanischer Reizung wieder zu arbeiten an. (Kobert.)

Versuch IV. Ein mittelgrosser Frosch (Temporaria) erhält 3,8 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. Nach 1 Stunde Zuckungen und Tetanus. Nach weitem 30 Minuten erfolgt der Tod unter Tetanus. Die Extremitäten bleiben nach dem Tode in der Strecklage steif liegen. In der 60. Minute nach der Vergiftung reagirt noch das Rückenmark auf elektrische Reize, nach dem Tode jedoch ist es nicht mehr erregbar. (Kobert.)

Versuch V. Ein Frosch von 39 g (Temporaria) erhält 3 mg Vulpinsäure als Natronsalz. Nach 30 Minuten Parese der Extremitäten, dann völlige Paralyse. Keine Reizerscheinungen. Nach weitem 20 Minuten Tod. Das Rückenmark ist noch erregbar, ebenso die Muskeln. Das freigelegte Herz steht in der Diastole. (Neuberg.)

Versuch VI. Ein Frosch von 40 g (Temporaria) erhält 2 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. Nach 1½ Stunden Lähmung der Extremitäten. Das Rückenmark ist erregbar. Nach weitem 30 Minuten Tod. Keine Reizerscheinungen. Das Herz steht in der Diastole. Nach dem Tode ist das Rückenmark noch immer erregbar. (Neuberg.)

Versuch VII. Ein Frosch von mittlerer Grösse (Temporaria) erhält 2 mg des Natronsalzes der Vulpinsäure subcutan. Keine Reizerscheinungen. Nach 2 Stunden erfolgt der Tod. Dem Tode vorher geht völlige Paralyse. (Neuberg.)

Versuch VIII. Ein Frosch von mittlerer Grösse (Temporaria) erhält 1,5 mg des Natronsalzes der Vulpinsäure subcutan. Keine Wirkung, abgesehen von geringer Parese der Hinterbeine, die der Frosch bei Springversuchen nachschleppt. Am folgenden Tage ist die Parese geschwunden. Er erhält nunmehr dieselbe Dosis subcutan. Nach 3 Stunden ist er gelähmt, bald darauf erfolgt der Tod. (Neuberg.)

Versuch IX. Ein Frosch von mittlerer Grösse (Temporaria) erhält 1,5 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. Keine Wirkung. Am folgenden Tage erhält er dieselbe Dosis. Nach 2½ Stunden völlige Paralyse nach noch einer Stunde erfolgt der Tod. Das Rückenmark ist erregbar, das Herz steht in der Diastole still. (Neuberg.)

Die hier geschilderten Versuche zeigen, dass die Vulpinsäure als Natronsalz für Frösche ein tödliches Gift ist. Es genügen schon Dosen von 2 mg Säure, um mittelgrosse Frösche von ca. 45 g zu tödten. Die an Temporarien beobachteten Erscheinungen sind dabei verschiedener Natur. Ausnahmslos wurde Stillstand des Herzens in der Diastole gefunden, wobei dasselbe weder durch elektrische, noch durch mechanische Reize, noch durch Atropin zum Schlagen gebracht werden kann. Es wird also am Herzen offenbar sowohl der musculäre als auch der nervöse Apparat durch die Vulpinsäure völlig gelähmt. Die Wirkung auf das Nervensystem ist keine so gleichartige. Während in den Versuchen I bis IV Reizerscheinungen beobachtet wurden, die sich z. Th. bis zu tetanischen Krämpfen steigerten, fehlen dieselben in den Versuchen V bis IX völlig. Doch liegt darin kein eigentlicher Widerspruch. Die in den ersten 4 Versuchen angewandte Giftdosis ist durchweg viel höher als die letale Dosis, während das in den letzten Versuchen nicht der Fall ist. Es scheint daher, als ob grosse Dosen das Centralnervensystem zuerst reizen und dann lähmen, während kleine Dosen dasselbe lähmen, ohne vorher Reizerscheinungen hervorzurufen. Die Lähmung des Rückenmarks ist eine so vollständige, dass schon kurze Zeit nach dem Tode das Rückenmark auf elektrische Reize nicht mehr reagiert. Auch die Erregbarkeit der peripheren Nerven ist erloschen, denn es lassen sich durch Reizung des N. Ischiadicus keine Zuckungen auslösen. Die directe Muskeleerregbarkeit bleibt durchweg etwas länger erhalten, als die Erregbarkeit des nervösen Apparates, doch auch sie erlischt bald nach dem Tode. Es tödtet also die Vulpinsäure die Frösche der Gattung *Rana temporaria* unter Lähmung des gesamten nervösen und musculären Apparates und unter Lähmung des Herzens.

Hier mögen auch zum Vergleich der Wirkung des Giftes zwei an der in Dorpat so seltenen Gattung der *Rana esculenta* angestellte Versuche folgen.

Versuch X. Ein Frosch von 39 g (*Esculenta*) erhält 5 h 30 m 20 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. 5 h 45 m liegt er regungslos da. Das Herz steht still. Krämpfe sind nicht dagewesen (Kobert).

Versuch XI. Ein Frosch von 40 g (*Esculenta*) erhält 5 h 33 m 5 mg Vulpinsäure als Natronsalz subcutan. 6 h 10 m erträgt er die Rückenlage; die Kiefernuskeln kneifen noch recht stark. Gelegentlich macht er noch Abwehrbewegungen. 6 h 30 m ist er todt. Das Herz steht in der Diastole still. Krämpfe sind nicht dagewesen (Kobert).

Es unterscheidet sich also die Wirkung der Vulpinsäure auf *Esculenten* von der auf *Temporarien* durch ein wesentliches Moment. Während grosse Dosen des Giftes bei ersteren Reizerscheinungen von Seiten des Centralnervensystems hervorrufen, werden die letzteren selbst durch die grössten Dosen sofort gelähmt, ohne dass Krämpfe dem Tode vorausgehen. Im Uebrigen ist jedoch die Wirkung dieselbe wie auf *Temporarien*. Ueber die Wirkung subletaler Dosen belehren uns die Versuche VIII und IX. In diesen beiden Versuchen starben die Frösche, nachdem sie eine Gabe von 1.5 mg Gift erhalten hatten, nicht und zeigten auch keinerlei Vergiftungserscheinungen. Wiederholt man jedoch die Vergiftung nach Verlauf von 15—18 Stunden wiederum durch Application einer an sich nicht letalen Dosis, so erfolgt der Tod unter den Erscheinungen der Lähmung des nervösen Apparates und des Herzens. Es ist also das eine cumulative Wirkung in gewissem Sinne, es addiren sich 2 an sich nicht tödtliche Dosen, auch wenn eine längere Zeit nach Application der ersten Gabe verflossen ist und rufen dieselbe Wirkung hervor, wie eine auf einmal gereichte tödtliche Dosis.

B. Wirkung auf das Froschherz.**1. Versuch an dem durch einen Fensterschnitt freipräparierten Herzen.**

Versuch I. Einem Frosch von mittlerer Grösse wird das Herz, nachdem er aufgebunden, durch einen Fensterschnitt freigelegt (Neuberg).

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 50	45	
55	43	
58	42	
1 h. 00	41	
02	43	
03	40	
04		Injection von 3,3 mg Vulpins.
05	43	
06	40	
07	39	
09	39	
11	37	
12	37	Die Intensität der Herzschläge hat bedeutend abgenommen. Die Beine sind noch beweglich, jedoch paretisch.
14	37	
16	0	Der Ventrikel arbeitet nicht mehr, während der Vorhof noch eine beträchtliche Anzahl von Contractionen macht.
18	0	Ventrikel und Vorhof stehen still. Die Beine des Frosches machen krampfartige, äusserst lebhaft Bewegungen. Der Krampf der Muskulatur steigert sich sogar bis zu tetanischer Contraction.
20	0	Es werden einige Tropfen einer Atropinlösung auf das Herz geträufelt, doch beginnt dasselbe nicht wieder zu arbeiten.
30		Der Frosch ist todt.

Versuch II. Ein Frosch von mittlerer Grösse wird in oben beschriebener Weise präpariert (Neuberg).

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 30 m.	62	
31	63	

T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 33	60	
35	57	
36	56	
37		Injection von 2,2 mg vulpins. Na.
38	58	
40	56	
42	53	
45	54	
47	53	Beine paretisch, Herzcontractionen wenig ausgiebig.
49	52	
50	52	
51	44	Das Herz macht nur noch ganz geringe Contractionen, gleichsam Ansätze zur Systole, die aber sofort von der Diastole unterbrochen werden.
55	0	Das Herz steht in der Diastole still. Die Extremitäten sind völlig gelähmt und werden nur von Zeit zu Zeit von einzelnen Zuckungen durchfahren. Das Herz beginnt nach Atropinzusatz, nicht wieder zu arbeiten.
1 h. 00		Der Frosch ist tot.
Versuch III. Frosch von mittlerer Grösse der Gattung <i>Rana esculenta</i> . Präparation wie früher (Neuberg).		
T.	P.	Bemerkungen.
12 h. 41	78	
45	78	
50	76	
55	75	
1 h. 00	75	
03	73	
07	76	
10	73	
12	73	
13		Injection von 2,2 mg vulpins. Na.
14	73	
16	73	

T.	P.	Bemerkungen.
17	71	
19	70	
20	68	
21	66	Parese der Extremitäten. Wenig intensive Contractionen des Herzens.
22	53	
23	44	
25	17	Der Vorhof macht die dreifache Anzahl von Contractionen.
30 }	3	Nur wenige Contractionen des Ventrikels mit fast minutenlangen Pausen. Der Vorhof arbeitet noch, jedoch viel schwächer.
32 }		Völlige Lähmung.
35		Vorhof und Ventrikel stehen still.

2. Durchströmung des ausgeschnittenen Froschherzens am Williams'schen Apparat. (Neuberg.)

Versuch I.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h 30 m	28	—	Blutkochsalzgemisch im Verhältniss von 6 : 4.
33	27	—	
35	38	—	
36	39	—	
38	44	—	
40	46	4,3	
42	47	4,5	
44	45	5,0	
46	44	5,5	
47	44	5,5	
49	42	5,5	
52	42	5,5	
55	—	—	Zusatz von 6,6 mg Vulpinsäure, Concentration 1 : 7500.
57	40	5,5	
59	40	5,7	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h 00	40	5,0	
02	40	5,0	
04	40	4,8	
06	38	4,5	
09	36	4,2	
10	40	4,5	Das Herz arbeitet unregelmässig.
12	40	4,3	
13	0	0	Stillstand des Herzens. Auf Druck und andere mechanische Reize reagiert das Herz mit einer einmaligen Contraction. Der Apparat und das Herz werden mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespült; hierauf wird der Apparat mit frischem Blut gefüllt, das Herz erholt sich jedoch nicht wieder.

Versuch II. Versuchsanordnung wie oben. (Neuberg.)

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
4 h 35 m	48	6,8	Blutkochsalzgemisch im Verhältniss von 6:4.
37	48	6,8	
38	48	6,6	
40	49	6,5	
45	48	7,3	
47	49	7,5	
50	49	7,0	
52	49	7,0	
54	49	7,0	
55	—	—	Zusatz von 3,3 mg Vulpinsäure. Concentration von 1:15000.
56	49	6,8	
58	48	6,8	
5 h 00	48	6,8	
02	48	6,5	
04	47	6,5	
06	45	6,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
08	46	7,0	
10	46	7,0	
12	46	7,0	
14	46	7,0	
15	45	6,5	
17	46	6,5	Das Herz arbeitet nicht ganz regelmässig.
18	43	6,4	
22	—	—	Zusatz von 3,3 mg Vulpinsäure. Conc. 1 : 7500.
23	45	6,0	
25	42	6,5	
27	44	6,3	
29	45	6,3	
30	40	6,3	
32	32	5,5	Die Contractionen des Herzens sind arrhythmisch.
34	0	0	Das Herz steht in der Diastole still. Auf directen Reiz reagirt es mit einer Contraction, beginnt jedoch nicht wieder zu arbeiten. Der Apparat und das Herz werden mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült, doch das Herz erholt sich nicht mehr.

Nachdem im Vorhergehenden die Wirkung der Vulpinsäure auf den ganzen Frosch und auf das Nervensystem im Speciellen festgestellt war, war es das Nächste auch die Wirkung auf das Herz zu studiren. Die soeben geschilderten Versuche zeigen nun, dass auch das Herz in sehr ausgiebiger Weise von diesem Gifte beeinflusst wird. Im Versuch I, wo die injicirte Giftmenge 3,3 mg, also mehr als die letale Dosis beträgt, beginnt sich schon 8 Minuten nach der Injection die Giftwirkung bemerkbar zu machen. Die Intensität der Herzschläge nimmt ab, während

die Frequenz noch annähernd dieselbe ist. Doch dauert dieser Zustand nicht lange, sondern geht ziemlich unvermittelt in völligen Stillstand über, wobei noch hervorzuheben ist, dass der Ventrikel früher als der Vorhof abstirbt. Dass diese Wirkung keine Muscarinwirkung, also keine auf Reizung des Herzvagus beruhende, ist, zeigt der Versuch mit Atropinapplication, wobei das Atropin ohne jede Wirkung blieb. Wir müssen also annehmen, dass es sich hier um eine Lähmung des Herzens handelt, wobei es wahrscheinlich ist, dass, wie Prof. Kobert annimmt, fast gleichzeitig der musculäre wie der nervöse Apparat afficirt werden.

Die Versuche am Williams'schen Apparat illustriren dieses Verhalten noch deutlicher. Auch dort bleibt, wie bei den Versuchen am lebenden Frosch, die Frequenz der Herzschläge anfangs ungestört, während die Kraft der einzelnen Herzcontractionen und die Menge des gelieferten Blutquantums abnehmen. Das deute ich so, dass zuerst der musculäre Apparat afficirt wird, während der nervöse anfangs noch intact bleibt. Die von den Centren ausgehenden Impulse beantwortet das Herz demzufolge auch mit Contractionen, die durch Lähmung der Musculatur nicht dieselbe Intensität haben, die sie normaler Weite haben müssten; die Zahl der Contractionen, die vom nervösen Apparat bedingt wird, bleibt demnach anfangs noch ganz unverändert. Erst wenn die Wirkung sich auch auf die (allerdings hypothetischen) Herzganglien erstreckt, dann hört das Herz völlig zu schlagen auf und lässt sich durch keine Reize mehr zu erneuerter Action antreiben. — Die Zeit, die eine Dosis von 2,2 mg braucht, um das Herz völlig abzutöden, ist sehr gering, sie beträgt 18 Minuten. 3,3 mg tödten schon in 12 Minuten. Am Williams'schen Apparat, wo mit 50 ccm Blut gearbeitet wird, stellt sich die tödtliche Dosis etwas höher. Bei einer Concentration von 1:7500 (6,6 mg Vulpinsäure auf 50 ccm Blut) stirbt das

Herz binnen 18 Minuten ab. Eine Concentration von 1:13000 tödtet das Herz in 27 Minuten nicht ab, fügt man jedoch soviel Vulpinsäure hinzu, dass das Verhältniss von 1:7500 erreicht wird, so stirbt das Herz in 10–12 weiteren Minuten ab. Dabei ist, wie schon mehrfach betont, die Zahl der Herzconcentrationen bis zum völligen Stillstand fast unverändert die gleiche und es scheint der Stillstand ziemlich unvermittelt einzutreten. Die Intensität der Herzcontractionen ist jedoch bald nach Einverleibung des Giftes geschwächt.

Die Frage, welches von beiden Organsystemen, Herz und Centralnervensystem, früher afficirt wird, lässt sich nur schwer beantworten. Aus den hier angeführten Versuchen mit Freilegung des Herzens sehen wir, dass das Herz zu einer Zeit, wo die Beine schon paretisch sind, noch die normale Frequenz der Schläge aufweist, dass aber die Intensität der Contractionen bedeutend abgenommen hat. Man kann also annehmen, dass die Säure ziemlich gleichzeitig Herz und Nervensystem angreift. Ein Unterschied in der Art der Einwirkung ist aber doch vorhanden. Denn während das Herz binnen kürzester Frist völlig abgetödtet wird, ist dieses beim Nervensystem nicht der Fall. Dasselbe ist zwar afficirt, aber noch nicht todt und stirbt erst viel später ab. Es zeigt sich dieses am deutlichsten in Versuch I. Zu einer Zeit, wo Ventrikel und Vorhof schon stillstehen, machen die Beine des Frosches krampfhaftige Bewegungen, die sich sogar bis zum Tetanus der Musculatur steigern. Bald darauf tritt völlige Lähmung ein und nach kurzer Zeit ist der Frosch als todt zu betrachten. Es scheint, als ob das Nervensystem widerstandsfähiger als das Herz wäre, so dass das Gift längere Zeit braucht, um das Netvengebe zu tödten. Man könnte beinahe sagen, es verhalte sich das Herz zum Nervensystem in Bezug auf die Vulpinsäure so, wie nach meiner Annahme am isolirten Herzen die Musculatur zu den Ganglien.

Durch einen glücklichen Zufall gelang es mir auch an der in Dorpat so selten vorkommenden Gattung der *Rana esculenta* einen Versuch mit Vulpinsäure anzustellen. Ich habe dabei keine durchgreifenden Unterschiede in Bezug auf das Verhalten der beiden Thierspecies zur Vulpinsäure entdecken können. Die Lähmung des Nervensystems trat zugleich mit der Wirkung auf das Herz ein und war zur Zeit, als das Herz zu arbeiten aufhörte, eine völlig ausgesprochene. Die Herzcontractionen nahmen unter Einwirkung des Giftes, wie schon bei Temporarien beobachtet wurde, zuerst an Intensität ab, doch sank bei Esculenten auch die Frequenz, während das bei Temporarien meistens nicht der Fall ist.

II. Versuche an Warmblütern.

A. Allgemeinwirkung der Vulpinsäure.

Versuch I. Eine Katze von 2700 g erhält am 28./IX. 11 h. 30 m 0,46 g Vulpinsäure als Natronsalz per os unter Milch als Emulsion (pro Kilo. 170 mg). Bis 12 Uhr bleibt das Gift ohne Wirkung. 12 h 20 m beginnt dyspnoisches Athmen und Erbrechen. 12 h 50 m liegt das Thier schwer krank auf der Seite; starke Dyspnoë besteht immerfort. Es treten nunmehr Krampfanfälle auf, die jedoch keinen tetanischen Charakter annehmen. Um 1 h 10 m stirbt das Thier unter einem heftigen ebenfalls nicht tetanischen Krampfanfalle. Die Extremitäten bleiben nach dem Tode steif, (Starre). Die sofort vorgenommene Section ergibt Folgendes:

Der Magen erhält noch reichlich ungelöstes gelbes Pulver. Magen- und Darmschleimhaut fast blass. In der Harnblase trüber gelblicher Harn. Sonst nichts Abnormes. — Der Harn wird mit einem Tropfen Salzsäure versetzt, um eventuell übergegangene Vulpinsäure auszufällen. Es entsteht jedoch kein Niederschlag. Der Harn wird nun filtrirt und darauf auf seine Reductionskraft geprüft. Er wirkt jedoch auf Fehling'sche Lösung nicht ein (Kobert).

Versuch II. Eine Katze von 3100 g Körpergewicht erhält am 28 IX 98,7 mg, per os durch die Schlundsonde. Nach einer Stunde erkrankt sie unter Athemnot und Schwäche auf den Beinen. Ueber Nacht stirbt sie. Die Section ergibt nichts Pathologisches (Kobert).

Versuch III. Ein Hund von 5400 g Körpergewicht erhält am 23./II. 135 mg Vulpinsäure als Natronsalz (pro Kilo also 25 mg) per os durch die Schlundsonde. Das Thier bleibt anfangs ganz normal. Gegen Abend erkrankt das Thier an Athmennoth. Am anderen Morgen ist das Thier todt. Die Section ergiebt keine pathologischen Erscheinungen. Das geronnene Blut des Thieres wird aufgehoben und auf Vulpinsäure untersucht. Das Blut wird nach der von Prof. Koberg angegebenen Methode mit Zinkstaub geschüttelt, das Filtrat sodann mit Essigsäure neutralisirt und gekocht. Hierauf wird das Filtrat mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms löst sich in kohlensaurem Natron mit gelber Farbe, in Schwefelsäure mit röthlicher Farbe. Es handelt sich also höchstwahrscheinlich um Vulpinsäure. Der Harn des Hundes wird bei der Section aus der Harnblase aufgefangen und auf Eiweiss und Zucker untersucht. Beim Kochen und auf Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium giebt derselbe reichliche Niederschläge. Nach Entfernung des Eiweisses reducirt der Harn alkalische Kupferlösung noch recht stark. Es wird nun versucht das Gift auch im Harn nachzuweisen. Der Harn wird mit Essigsäure angesäuert und hierauf mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei nicht erheblich. Beim Verdunsten des Chloroforms bleibt ein ungefärbter Rückstand, der sich zwar in Soda löst, jedoch nicht die charakteristische gelbe Farbe der vulpinsäuren Salze hat (Neuberg).

Versuch IV. Eine 2500 g schwere Katze erhält am 10./III. 66 mg Vulpinsäure als Natronsalz intravenös applicirt (pro Kilo c. 26 mg). Nach einer Stunde heftige Athmennoth. Die Athmung ist sehr schnell und zu gleicher Zeit auch tief. Das Thier liegt den Tag über schwer krank auf der Seite. Erbrechen wird nicht beobachtet. Gegen Abend wird Harn gelassen. Derselbe wird auf Zucker und Eiweiss untersucht. Beide Untersuchungen ergaben positives Resultat. Am anderen Morgen ist die Katze todt. Die Section ergiebt keine Veränderungen. Der in der Blase vorgefundene Harn wird auf Vulpinsäure untersucht und zu diesem Zwecke auf die oben beschriebene Weise angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Es gelingt jedoch der Nachweis der Säure nicht mit absoluter Sicherheit (Neuberg).

Versuch V. Einer 3000 g Katze werden am 11./III. 60 mg Vulpinsäure als Natronsalz in die Jugularvene injicirt (pro Kilo 20 mg). Die Katze hat nach dem Losbinden starke Dyspnoë. Die Athmung ist ausserordentlich frequent. Es werden 160–180 Athemzüge pro Minute gezählt. Die

Intensität der Athembewegungen ist dabei nicht grösser als normal, die Athmung ist eher oberflächlich zu nennen. Im Uebrigen ist die Katze völlig munter und nimmt gegen Abend Nahrung zu sich. Am anderen Morgen ist die Katze todt. Section: Die Katze ist schwanger. Die Amniosflüssigkeit gelb gefärbt. Die Rücken der Foeten mit kleinen gelben Fetzen besetzt. Das Blut in beiden Herzhöhlen ist flüssig. Nieren und Magen-Darmtractus bieten nichts Abnormes. In der Blase trüber Harn. Der letztere wird auf Zucker untersucht. Es enthält reducirende Substanzen in recht grosser Menge. Die Untersuchung des Harns auf Vulpinsäure ergibt ein negatives Resultat. Auch die Amniosflüssigkeit wird auf Vulpinsäure untersucht. Es wird die Flüssigkeit abgedampft, der Rückstand mit Essigsäure versetzt und mit Chloroform geschüttelt. Das Chloroform bleibt ungefärbt und hinterlässt einen Rückstand, der die Reactionen der Vulpinsäure nicht giebt (Neuberg).

Versuch VI. Eine Katze von 2500 g erhält 45 mg Vulpinsäure als Natronsalz intravenös (pro Kilo 18 mg). Nach $\frac{1}{2}$ Stunde beginnt die Katze dyspnoisch zu athmen, die Dyspnoë steigert sich fortwährend, nach weiteren 40 Minuten erfolgt ein Krampfanfall, bald darauf noch einer und nach wiederum 10 Minuten ein dritter ausserordentlich heftiger, während dessen die Katze stirbt. Die Extremitäten bleiben nach dem Tode in Strecklage steif. Die sofort nach dem Tode vorgenommene Section ergibt keine Veränderungen (Neuberg).

Versuch VII. Eine 2500 g schwere Katze bekommt am 11./III. 33 mg Vulpinsäure als Natronsalz in wässriger Lösung per os durch die Schlundsonde. Am selben Tage lassen sich keine Vergiftungssymptome an der Katze constatiren. Am 12./III. lässt das Thier Harn, welcher eiweiss-haltig ist und nach Entfernung des Eiweisses alkalische Kupfersulfatlösung reducirt. An demselben Tage erhält die Katze wiederum 33 mg Vulpinsäure als Natronsalz per os. Am Abend dieses Tages macht die Katze schon den Eindruck eines kranken Thieres, sie liegt auf der Seite und reagirt kaum auf Schläge und Stiche. Am 13./III. erhält sie wiederum dieselbe Dosis. Der am 13./III. gelassene Harn reducirt stärker als der früher untersuchte. Am 13./III ist die Katze schwer krank. Am Abend stellen sich einige Krampfanfälle ein. Während eines dieser Anfälle erfolgt der Tod. Die Section ergibt: Im Magen reichlicher Schleimbelag. Nach Entfernung des letzteren zeigt die Magenschleimhaut viele punkt- und strichförmige Röthungen. Im Darm blutig gefärbter Inhalt, jedoch keine Geschwüre (Neuberg).

Versuch III. Eine 3000 g schwere Katze bekommt am 13./V. 10 h. Morgens 60 mg Vulpinsäure als Natronsalz

(also 20 mg pro Kilo) intravenös. Nach 2 Stunden erfolgt gelber Durchfall. Nach weitem 30 Minuten, also um $\frac{1}{2}$ 1 Uhr Mittags — Nausea und Erbrechen. Am 14./V. hat sich die Katze etwas erholt; sie frisst jedoch fast gar nichts. Der am 13./V. gelassene Harn ist eiweissreich und reducirt alkalische Kupfersulfatlösung. Am 15./V. ist der Zustand der Katze unverändert derselbe. Der Harn ist noch immer eiweisshaltig, reducirt jedoch schon schwächer. Am 16./V. ist die Katze somnolent, liegt fast regungslos auf der Seite, frisst gar nichts und reagirt auch nicht auf äussere, selbst schmerzhaft Reize. Am 17./V. Morgens wird sie tot gefunden. Die Section ergibt nichts Abnormes (Neuberg).

Versuch IX. Eine kleine Katze von 1500 g erhält am 7./X. 12 h. 25 m. 19 mg Vulpinsäure als Natronsalz intravenös. Das Thier scheint die Dosis ganz gut zu vertragen und schläft ruhig. Am 8./X. wird der Harn untersucht. Derselbe ist eiweissreich, reducirt stark nach Ausfällung des Eiweisses. Das Thier ist matt, frisst wenig und hat mehrfach Erbrechen. Am 9./X. wird wieder eine Portion Harn gewonnen; derselbe ist noch immer eiweissreich, reducirt aber kaum noch. In der Nacht zum 10./X. erfolgt der Tod der Katze. Das Thier war am letzten Lebenstage noch sehr matt und erbrach manchmal. Das Gewicht hatte nicht abgenommen. Section: Keine Veränderungen. Der in der Blase befindliche Harn ist hell und klar, jedoch stark eiweisshaltig. (Kobert).

Versuch X. Eine Katze von 2500 g erhält 38 mg Vulpinsäure intravenös (pro Kilo 15,2 mg) um 1 h. Mittags. Das Thier bleibt ganz gesund. Im Harn lässt sich kein Zucker nachweisen. Am folgenden Tage erhält dieselbe Katze 57 mg um 11 h. 45 m. Morgens intravenös. Nach 20 Min. Dyspnoë, wobei die Athmung sehr schnell und tief ist. Das Thier liegt schwer krank auf der Seite. Dieser Zustand dauert noch c. 2 Stunden an. Hierauf erfolgt völlige Erholung. Der Harn ist normal (Kobert).

Versuch XI. Ein weisser Hund von 4500 g Körpergewicht erhält am 11./X. 12 h. 30 m. Mittags 57 mg Vulpinsäure als Natronsalz (pro Kilo 12,7 mg) intravenös. Der Harn war vorher frei von Eiweiss und von Zucker. Der erste Harn kommt am 12./X. Mittags, ist aber frei von Eiweiss und Zucker. Der am 13ten gelassene Harn reducirt etwas. Am 13./X. wird das ganz gesunde Thier um 12 h. aufgebunden, wobei neuer Harn gelassen wird, der ebenfalls reducirt, jedoch sehr schwach. Es werden jetzt 114 mg Vulpinsäure (25,4 mg pro Kilo) dem Thiere in die vena jugularis injicirt, nach 15 Minuten tritt Dyspnoë ein, es wird die Athmung ausserordentlich frequent. Hierauf erfolgt Erbrechen, um 3 h. Nachmittags treten Krämpfe auf und

um 4 h. erfolgt der Tod. Die sofort vorgenommene Section ergibt nichts Pathologisches. Eine Portion Harn ging während des Erbrechens verloren. In der Blase findet sich Harn ohne Eiweis und ohne Zucker aber mit einem Bodensatz, der sich in Essigsäure nicht löst. Ferner enthält der Harn reichlich Glykuronsäure (Kobert).

Versuch XII. Ein Kaninchen von c. 2000 g erhält per os 1,0 g Vulpinsäure als Natronsalz mittelst Schlundsonde und warmen Wassers eingespült. Nach 45 Minuten wird das Thier unruhig, schwankt und hat Dyspnoë. Dann fängt es an zu zucken und stirbt in der 53ten Minute nach der Vergiftung an einem Krampfanfalle (Kobert).

Versuch XIII. Ein Kaninchen von 1890 g erhält ebenfalls 1 g Vulpinsäure in der gleichen Weise wie das vorige. Nach 40 Minuten tritt Unruhe und Zucken in den Hinterbeinen ein. Das Thier schwankt beim Gehen, fällt und stirbt an einem fast tetanischen heftigen Krampfanfalle. Herzschlag und Athmung waren bis zum Tode intact. Sofort beim Tode tritt Starre der Extremitäten ein. Die bei beiden Thieren sofort vorgenommene Section ergibt keine pathologischen Veränderungen (Kobert).

Versuch XIV. Ein Kaninchen von 1800 g erhält 10 cem. einer $\frac{2}{3}\%$ Lösung von Vulpinsäure als Natronsalz per os durch die Schlundsonde (pro Kilo 33 mg). Das Thier zeigt keine Krankheitssymptome. Der Harn reducirt alkalische Kupfersulfatlösung recht stark (Neuberg).

Versuch XV. Ein Kaninchen von 2000 g erhält per os 76 mg (pro Kilo 38 mg) Vulpinsäure als Natronsalz. Das Thier bleibt ganz gesund (Kobert).

Versuch XVI. Ein Kaninchen von c. 2000 g erhält 152 mg Vulpinsäure als Natronsalz per os (pro Kilo 76 mg). Das Thier bleibt scheinbar gesund, aber sein Harn, der 15 Minuten nach der Vergiftung entleert wird, reducirt alkalische Kupferlösung, selbst nachdem er mit Bleizucker gereinigt worden. Eine nach 30 Minuten entleerte Portion reducirt weniger. Nach 3 Tagen ist das Thier todt. Die Section ergibt Peritonitis und Pleuritis mit serösem Exudat (Kobert).

Versuch XVII. Ein Igel erhält am 10./IX. 10 mg Vulpinsäure als Natronsalz vorgesetzt. Es säuft die Lösung aus und lässt über Nacht alkalischen Harn, welcher stark reducirt und schwach gährt, aber frei von Eiweiss ist. Im Uebrigen bleibt das Thier völlig normal. Am 11./IX. erhält das Thier wiederum 19 mg Vulpinsäure.

Bis zum 12./IX. wird wiederum stark alkalischer eiweissfreier Harn gelassen, der noch stärker als der vorige, schon bei gelindem Erwärmen, alkalische Kupferlösung

reducirt, aber nicht gährt. Am 12./IX. Abends bekommt das Thier wie bisher 19 mg Vulpinsäure in Milch gerührt. Am 13./IX. reducirt der Harn sehr stark. Das Thier bleibt nun eine Woche lang unvergiftet und ganz gesund. Am 20./IX. erhält es 38 mg in der oben angegebenen Weise. Es säuft jedoch die Milch nur zur Hälfte aus. Auch diese Dosis verträgt das Thier anfangs reactionslos. Am 23./IX. ist es matt und schlafsüchtig, in der Nacht vom 28. auf den 29. Sept. stirbt es unter Somnolenz. Die Section ergibt Folgendes: Der Magen enthält e. 12 bis linsengrosse haemorrhagische Erosionen, die z. Th. die Schleimhaut durchsetzen. Darm und Nieren sind normal. (K o b e r t.)

Es ist also ersichtlich, dass die Vulpinsäure auch für Warmblüter ein sicher tödtendes Gift ist, ebenso wie wir es für Frösche constatiren konnten. Gleichviel ob das Gift per os eingenommen oder in's Blut gespritzt wird, es genügen schon kleine Mengen, um eine tödtlich verlaufende Intoxication hervorzurufen. Die Dosis für Hunde und Katzen (Fleischfresser) beträgt bei Vergiftungen vom Blute aus e. 20 mg pro Kilo. Für Vergiftung vom Magen aus stellt sie sich etwas höher, etwa auf 22—25 mg pro Kilo. Ganz anders verhalten sich jedoch Pflanzenfresser der Vulpinsäure gegenüber. Kaninchen vertragen Dosen von e. 40 mg pro Kilo ohne die geringsten Beschwerden und der Igel von Versuch XVII. vertrug 4 mal je 33 mg pro Kilo, ohne acut zu erkranken und ohne dass irgend welche Vergiftungssymptome wahrgenommen werden konnten. Es ist also die Vulpinsäure zwar auch für Pflanzenfresser ein tödtliches Gift, aber die letale Dosis ist viel grösser als bei Fleischfressern. — Das Bild der Vulpinsäurevergiftung wird durch ein Symptom zu einem vollständig charakteristischen. Ich meine hiermit die Dyspnoë, ein Symptom, das fast nie fehlt und am frühesten nach der Vergiftung auftritt. Nur in einem Falle fehlte die Dyspnoë, bei dem Kaninchen von Versuch XIII. Es war die Giftdosis in diesem Falle zehnmal so gross als die letale Dosis beträgt und das Thier starb sehr schnell in einem Krampfanfalle. Es mag also der Tod zu schnell erfolgt sein infolge der hohen Gabe oder es mag der Grund

für das Fehlen der Dyspnoë anderswo zu suchen sein, jedenfalls ist dieser Fall die einzige Ausnahme und in allen übrigen Fällen war es gerade dieses Symptom, das am frühesten auftrat und bei kurzdauernder nicht tödlicher Vergiftung alle andern Erscheinungen überdauerte. Die Athmung bei Vulpinsäurevergiftung erfolgt ausserordentlich schnell. Ich habe bei Katzen und Hunden 180--220 Athemzüge in der Minute gezählt. Sie ist dabei infolge der ausserordentlich grossen Frequenz oberflächlich. Es können aber auch, wie ich beobachtet habe, einige tiefe Athemzüge mit einer grösseren Anzahl oberflächlicher abwechseln. Doch scheint dieses letztere Verhalten das seltenere zu sein. Im Allgemeinen athmen die vergifteten Thiere sehr schnell und scheinbar mühelos. — Abgesehen von der Dyspnoë stellen sich mehr oder weniger constant noch 2 Symptome ein, Krämpfe und Erbrechen. — Die Krämpfe treten ausschliesslich bei acuter Vergiftung auf, und zwar am sichersten dann, wenn die letale Dosis um vieles überschritten ist. Es handelt sich bei den Krämpfen um klonische Zuckungen, an denen sich zuerst die Musculatur der Extremitäten, dann aber auch die Rumpfmuskeln betheiligen. Die Krampfanfälle folgen ziemlich schnell auf einander und sind manchmal so heftig, dass das Thier in fast tetanischer Starre da liegt, die nur hin und wieder von neuen Stössen unterbrochen wird. Während solcher Krampfanfälle gehen die Thiere gewöhnlich zu Grunde. — Was nun das Erbrechen betrifft, so tritt dieses sowohl bei stomachaler Darreichung der Säure wie bei intravenöser Injection ein. Bei ersterer Applicationsweise ist es häufiger zu beobachten, als bei letzterer. Sonstige Erscheinungen von Seiten des Magen-Darmcanals fehlen gänzlich. Allerdings habe ich ein Mal Durchfall beobachtet, es wird derselbe aber wahrscheinlich durch irgend welche andere Ursachen hervorgerufen worden sein. — Was den pathologisch-anatomischen Befund betrifft, so bietet derselbe nichts Charakteristisches. Bei ganz acuter Vergiftung

fällt die Section völlig negativ aus, bei subacuter und chronischer fehlen gröbere anatomische Veränderungen ebenfalls völlig, wenn das Gift direct in's Blut gebracht wird. Bei Vergiftungen per os dagegen können sich, hervorgerufen durch die Aetzwirkung des Giftes, Reizerscheinungen finden, bestehend in submucösen grösseren oder kleineren Blutungen, die sich später durch Nekrose und Zerfall der oberflächlichen Schleimhautpartieen in Geschwüre umwandeln können. Solcher Geschwüre fanden sich beim Igel von Vers. XVII c. 12, die ich alle auf die Wirkung der Säure zurückführe. Ich kann dieses um so eher thun, als es mir auch gelungen ist die ersten Folgen der Aetzwirkung der Säure an einer per os vergifteten Katze zu beobachten. Es fanden sich im Magen dieses Versuchthieres punkt- und strichförmige Röthungen der Schleimhaut, die nichts anderes als submucöse Blutungen waren und die sich bei längerer Dauer der Vergiftung sicherlich zu Geschwüren umgewandelt hätten. Von den andern Organen verwendete ich besondere Aufmerksamkeit auf die Nieren. Doch ist es mir nie gelungen, bei mikroskopischer Untersuchung der frischen, nicht gehärteten Niere Ablagerungen von Vulpinsäure in den Harnwegen zu finden. Doch weisen die Nieren mikroskopisch nephritische Veränderungen des secernirenden Parenchyms auf.

Der Urin enthielt in fast allen Fällen Eiweiss und reducirende Substanzen und zwar waren dieselben in um so grösserem Maasse vorhanden, je grösser die einverleibte Giftdosis war. Bei nicht tödtlicher Vergiftung verschwanden dieselben nach kurzer Zeit. Die Reduction des Kupferoxyds ging schon unter dem Siedepunkt vor sich, es ist also anzunehmen, dass es sich um Zuckerausscheidung durch den Harn handelt. Wenn man den Harn mit neutralem und sodann mit basischem Bleiacetat behandelte, so reducirte das Filtrat allerdings auch noch, jedoch schwächer als früher. Ein Theil der reducirenden Substanzen lässt sich also aus dem Harn ausfällen, vielleicht eine Glykuronsäure, die nach Vulpinsäurevergiftung im Harn auftritt. Der letzte

Versuch mit dem Igel (Vers. XVII) zeigt, dass auch bei diesem Thier, dessen Harn normaler Weise reducirende Substanzen (Glykuronsäure) enthält, die Reduktionskraft des Harns gesteigert wird, ein Beweiss dafür, dass bei Vergiftungen mit Vulpinsäure reducirende Substanzen durch den Harn ausgeschieden werden.

Bevor ich nun auf die von mir beobachteten Erscheinungen und deren Ursachen näher eingehe, will ich noch einige Versuche über die Wirkungen der Vulpinsäure auf die einzelnen Organsysteme folgen lassen, um dann im Zusammenhange die Art der Vulpinsäurewirkung zu besprechen.

B. Wirkung der Vulpinsäure auf den Blutdruck und den Puls.

Versuch I. Eine Katze von 2200 g Körpergewicht wird aufgebunden. Die rechte Carotis wird mit einem Manometer verbunden, die linke vena jugularis mit einer Injections-cannüle versehen. (Neuberg).

T.	D—schw.	Bd.	P.	Bemerkungen.
5 h. 00 m.	80—90	170	200	
02	88—92	180	184	
03	80—90	170	192	
04	80—90	170	200	
06	90—100	190	200	6,6 mg Vulpinsäure.
07	90—94	184	200	
08	80—90	170	184	
10	70—74	144	160	
12	60—70	130	160	
14	50—60	110	160	6,6 mg Vulpinsäure.
15	60—65	125	160	
17	65—70	135	160	
19	60—70	130	160	
20	70—75	145	180	
22	70—78	148	180	
25	75—80	155	168	
27	72—76	148	168	

T.	D—	schw.	Bd.	P.	Bemerkungen.
28	72—	78	150	168	6,6 mg Vulpinsäure.
29	70—	80	150	200	
30	68—	78	146	200	
31	68—	78	146	200	
32	68—	78	146	200	
34	70—	80	150	200	
35	70—	80	150	200	
37	70—	80	150	200	6,6 mg Vulpinsäure.
41	68—	72	140	196	
42	68—	72	140	200	
46	72—	76	148	208	
48	72—	78	150	220	6,6 mg Vulpinsäure.
52	72—	76	148	220	
56	80—	90	170	220	
					Das Thier bekommt Zuckun-
6 h. 00 m.	72—	76	148	220	gen.
03	70—	78	148	240	
04	78—	80	158	224	
05	74—	76	150	224	6,6 mg Vulpinsäure.
06	68—	70	138	240	
09	74—	76	150	240	
10	72—	74	146	240	
12	68—	72	140	224	
13	70—	72	142	224	
14	70—	82	142	200	6,6 mg Vulpinsäure.
16	80—	90	170	160	
18	80—	90	170	140	
20	90—	100	190	120	
22	90—	95	185	120	
24	90—	100	190	108	
26	85—	90	175	100	
30	90—	95	185	100	

T.	D — schw.	Bd.	P.	Bemerkungen.
32				Krämpfe) Puls und Blutdruck
34				Krämpfe) nicht messbar.
35	0	0	0	Tod unter Krämpfen.

Die sofort vorgenommene Section ergibt nichts Pathologisches.

Versuch II. Ein kleiner Hund von 6200 g Körpergewicht wird aufgebunden; sodann wird die rechte Carotis präparirt und mit einem Manometer in Verbindung gebracht, und die linke vena jugularis mit einer Injectionsnüle versehen; ausserdem Tracheotomie. (K o b e r t.)

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h. 15 m.	140		
16	145		
17	145		
18	150	90	
19	145	92	
20	150	90	
21	150	90	4 mg Vulpinsäure als Natronsalz.
22	150	100	4 mg Vulpinsäure als Natronsalz.
23	145	100	
24	145	120	4 mg Vulpinsäure.
25	145	120	
29	140	120	4 mg Vulpinsäure.
30	140	105	
31	140	120	
32	140	120	4 mg Vulpinsäure.
33	140	120	
34	140	120	
35	140	100	4 mg Vulpinsäure.
36	140	105	
37	135	105	
38	135	105	
39	140	116	4 mg Vulpinsäure.
40	140	112	8 mg Vulpinsäure.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h 45 m	145	108	8 mg Vulpinsäure.
46	140	114	8 mg Vulpinsäure.
47	135	120	
48	140	114	8 mg Vulpinsäure.
49	125	120	Beginnende Dyspnoë
50	130	120	8 mg Vulpinsäure.
52	130	114	Unruhige Zuckungen, daher Curare.
53	130		
54	140		Complete Bewegungslosigkeit, künstliche Athmung.
55	135	120	
56	130	112	
57	130	120	12 mg Vulpinsäure.
58	130	120	
59	130		12 mg Vulpinsäure.
12 h. 00	130	132	12 mg Vulpinsäure.
01	130	120	12 mg Vulpinsäure.
02	135		Curare.
03	175		12 mg. Vulpinsäure.
04	200		Puls bisweilen aussetzend.
07	185	80	12 mg Vulpinsäure.
08	190	66	
09	170	80	12 mg Vulpinsäure.
10	180	60	12 mg Vulpinsäure.
11	175	66	
13	165	64	12 mg Vulpinsäure.
14	150	64	12 mg Vulpinsäure.
15	140	54	12 mg Vulpinsäure.
16	140	60	
17	125	50	12 mg Vulpinsäure.
18	115	60	12 mg Vulpinsäure.
19	90	44	12 mg Vulpinsäure.
20	80	66	
	40		

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
12 h 21 m	30	38	
22	0	0	

Der Hund hatte also im Ganzen 236 mg oder pro Kilo c. 38 mg erhalten. Die sofort vorgenommene Section ergibt Folgendes:

Sehr wenig hellgelber stark alkalischer Harn; Blut fast überall flüssig, so dass 180 cem davon aus der Leiche aufgefangen werden können. Alle Organe normal. Darm nicht entzündet. Aus dem Harn wird nach dem Ansäuern mittels Aether eine Substanz ausgeschüttelt, welche mit Kupfersulfat einen gelblichen Niederschlag giebt. — Vom Blute werden 50 cem mit 15 g Zinkstaub geschüttelt und das röthliche Filtrat unter Neutralisation mit Essigsäure gekocht und filtrirt. Das neutrale Filtrat ist deutlich gelb. Es wird mit Salzsäure sauer gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand der Aetherausschüttelung giebt mit Soda eine gelbe Lösung, die beim Zusatz von Kupfersulfat einen reichlichen gelbgrünen Niederschlag giebt. Zusatz von Schwefelsäure macht ihn schön gelb.

Die beiden soeben angeführten Blutdruckversuche geben in ausgezeichneter Uebereinstimmung ein klares Bild der Wirkung der Vulpinsäure auf den Blutdruck und den Puls der Warmblüter. In beiden Versuchen sehen wir anfangs keine Wirkung eintreten. Im zuerst angeführten Versuche scheint es, als ob der Blutdruck anfangs sinken wolle, doch kann das auch mehr zufällig sein, da er sich sofort wieder zur frühern Höhe erhebt und lange Zeit auf derselben verharret. Erst eine Stunde nach Beginn des Versuches, nachdem die injicirte Giftmenge schon die Höhe der letalen Dosis erreicht hat, beginnt der Blutdruck zu steigen, während der Puls langsamer wird und immer mehr sinkt. Im Versuch I trat der Tod des Thieres unter Krämpfen leider so früh ein, dass es nicht möglich war, weitere Beobachtungen zu machen. Der zweite Versuch wurde an einem Hunde angestellt. Das Thier wurde tracheotomirt, um die künstliche Athmung

einzuleiten, falls Curaresirung sich als nothwendig erweisen sollte. In der That trat schon nach Application von 68 mg (c 11 mg pro Kilo) Dyspnoë ein, zu der sich auch bald Zuckungen und starke Unruhe des Thieres gesellten. Dieser Umstand nöthigte zur Curaresirung und Einleitung der künstlichen Athmung. Nachdem dieses geschehen, blieb auch in diesem Versuch der Blutdruck ebenso wie der Puls lange Zeit hindurch normal. Erst nachdem das Thier 128 mg erhalten hatte, d. h. 21 mg pro Kilo, eine Dosis also, die gerade ausreicht, um nach einiger Zeit den Tod des Thieres herbeizuführen, erst da macht sich eine Wirkung des Giftes auf Blutdruck und Puls und zwar gleichzeitig auf beide bemerkbar. Es steigt der Blutdruck mit einem Male von 135 mm auf 175 mm und noch höher, während der Puls genau zur selben Zeit von 120 auf 80 Schläge und noch weniger sinkt. Der Blutdruck hält sich jedoch nur kurze Zeit auf solcher Höhe. Nachdem c. 30 mg Vulpinsäure pro Kilo Thier injeirt sind, beginnt er zu fallen und sinkt immer tiefer nach jeder einzelnen Injection, bis endlich der Tod des Thieres eintritt. Der Puls dagegen bleibt bis zum Tode des Thieres verlangsamt. — Es kommen somit zu den früher von mir genannten Wirkungen der Vulpinsäure noch die Steigerung des Blutdruckes und Verlangsamung des Pulses bei Application eben tödtlicher Dosen.

Es fragt sich nun nach diesen Beobachtungen zunächst, sind die Wirkungen der Vulpinsäure centrale oder sind es Erscheinungen, die auf eine locale Wirkung der Vulpinsäure zurückzuführen sind. Was das Erbrechen betrifft, so haben wir gesehen, dass dasselbe bei Vergiftungen per os ebenso wie bei Vergiftungen vom Blute aus eintritt. Da mich nichts zur Annahme drängt, dass bei intravenöser Injection die Vulpinsäure durch die Magenschleimhaut ausgeschieden wird, so spreche ich mich für eine centrale Wirkung der Säure auf das Brechcentrum aus. Dass die Ausscheidung durch die Magenschleimhaut mit localer Reizung derselben das

Erbrechen nicht bedingt, beweist das Fehlen von Irritationserscheinungen der Magenschleimhaut bei Vergiftungen vom Blute aus, die sich doch bei Ausscheidung des Giftes durch die Magenschleimhaut finden müssten. Das Erbrechen ist bei vom Magen aus vergifteten Thieren natürlich stärker als sonst, — es kommt eben hier die local reizende Wirkung des Giftes noch hinzu. — Die Krämpfe, die ich bei Vulpinsäurevergiftung beobachtet habe, können wohl kaum anders als durch centrale Wirkung der Giftes erklärt werden. Ich will hierbei nur noch hervorheben, dass zur Reizung des Hirnkrampfcentrums sehr grosse Dosen Vulpinsäure nöthig sind. Bei kleinen Dosen bleiben die Krämpfe gewöhnlich aus. Reflexkrämpfe sind es entschieden nicht, denn die Reflexe sind bei Vergiftung mit Vulpinsäure eher herabgesetzt als gesteigert (cf. Vers. 7 und 8).

Die beiden zuletzt angeführten Blutdruckversuche liessen ersehen, dass die Vulpinsäure auf den Blutdruck und den Puls anfangs ohne Wirkung bleibt und dass, erst wenn die eingeführte Giftmenge eben die tödtliche Höhe erreicht hat, Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung gleichzeitig eintreten. Dieses gleichzeitige Auftreten von 2 verschiedenen Symptomen liesse sich sehr gut erklären, wenn man eine Reizung des Vagus durch das Gift annimmt. Es würde dann die durch Reizung des Depressor hervorgerufene Verlangsamung des Pulses auch die Steigerung des Blutdruckes zur Folge haben. Damit stimmt aber das nachfolgende Sinken des Blutdruckes bei beständiger Verlangsamung des Pulses nicht überein. Ausserdem kann man, wie aus einem später mitzutheilenden Versuche zu erschen ist, dieselben Symptome (Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung) auch bei Durchschneidung beider Vagi-Sympathici beobachten. Es bleibt also nur übrig anzunehmen, dass das vasomotorische Centrum ebenso wie die andern Centren durch das Gift gereizt wird. Dabei bleibt allerdings die

Verlangsamung des Pulses noch unerklärt. Es ist mir aber nicht möglich eine ausreichende Erklärung dafür zu finden.

Das Hauptsymptom der Vulpinsäurevergiftung war, wie wir gesehen haben, die Dyspnoë, d. h. die ungeheure Beschleunigung der Athmung, die fast immer, auch schon bei Dosen von weniger als 10 mg pro Kilo Thier, auftritt. Eine solche Beschleunigung der Athmung kann entweder durch Veränderung des Blutes (stärkerer Sauerstoffverbrauch) oder durch Reizung des Vagus oder endlich durch Reizung des respiratorischen Centrums hervorgerufen werden. Was die erstgenannte Ursache betrifft, so habe ich allerdings das Blut spektroskopisch nicht untersucht. Ich glaube aber trotzdem eine solche Annahme ausschliessen zu können, da die Athemveränderung ganz eigenthümlicher Natur war. Es war kein eigentlicher Luftmangel, keine Dyspnoë im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern eine einfache Beschleunigung der Athmung, allerdings in ungeheurem Maasse. Das spricht durchaus gegen die Annahme, dass die Athemveränderung durch starken Sauerstoffmangel des Körpers, wie er sich bei grösserem Sauerstoffverbrauch einstellen würde, hervorgerufen wird. Es blieben somit nur die beiden anderen Ursachen — Reizung des Vagus respective Reizung des Respirationencentrums — übrig. Ueber diese Frage mögen die hier folgenden Versuche Aufklärung geben.

C. Versuche über die Wirkung der Vulpinsäure auf die Respiration und das respiratorische Centrum.

Versuch I. Ein Hund von 12000 g Körpergewicht wird aufgebunden; die linke vena jugularis wird mit einer Injectionscanüle versehen. Die Vagi-Sympathici werden beiderseits praeparirt; unter ihnen wird ein Faden durchgeführt. T = Tempus, R = Respiration.

T.	R.	Bemerkungen.
4 h 10 m	20	
12	22	

T.	R.	Bemerkungen.
4 h 13 m	20	
15	20	
16	21	
18	18	Durchschneidung des rechten Vagus-Sympathicus.
19	19	
20	18	
21	17	
22	19	
23	6	Durchschneidung des linken Vagus-Sympathicus. Furchtbare Athemnoth.
24	6	
25	10	
26	12	
27	13	Furchtbare Anstrengung beim Athmen. Der Hund versucht mit Gewalt eine andere Stellung einzunehmen.
28	14	
29	15	
30	15	
32	15	
36	15	66 mg Vulpinsäure.
40	16	
41	14	
45	16	66 mg Vulpinsäure.
48	13	
50	14	
54	16	
5 h 00 m	13	20 mg Vulpinsäure.

5 h 02 m reisst sich der Hund, dessen Athemnoth noch immer ganz furchtbar ist, los. Er wird von den Fesseln befreit, nothdürftig verbunden und weiter beobachtet. Die Athmung ist noch immer tief dyspnoisch, sechzehn angestrenzte Athemzüge in der Minute unter Zuhilfenahme sämtlicher Auxiliärmuskeln und unter fortwährendem Wechsel der Lage. 5 h 10 m beginnt die Frequenz der Athemzüge zu steigen.

5 h 10 m = 30 Athemzüge.
 12 = 80 "
 16 = 120 "
 20 = 160 "

Der Hund liegt jetzt ganz ruhig, er athmet leicht und oberflächlich, scheinbar ohne Anstrengung. Er leckt sogar nach einiger Zeit etwas Milch und scheint sich überhaupt relativ wohl zu fühlen. Am folgenden Tage ist der Zustand des Thieres unverändert derselbe. Die Athmung ist fortwährend beschleunigt, ca. 150 bis 180 in der Minute, im Uebrigen hat das Thier am Tage Nahrung zu sich genommen und Milch geleckt. Gegen Abend bekommt der Hund mehrfaches Erbrechen. In der Nacht stirbt er. Die am 6./X. Morgens vorgenommene Section bestätigt die Durchschneidung beider Vagi-Sympathici. Die Lungen sind ödematös, z. Th. pneumonisch infiltrirt. (Vagus-pneumonie.) Der Darm und die Baueingeweide sind ausserordentlich blutreich, der Darminhalt blutig verfärbt.

Versuch II. Ein 14 Kilo schwerer Hund wird in derselben Weise wie oben angegeben präparirt.

T.	R.	Bemerkungen.
5 h. 00	15	46 mg Vulpinsäure als Natronsalz.
08	15	20 mg Vulpinsäure.
10	18	20 mg Vulpinsäure.
12	20	12 mg Vulpinsäure.
20	22	12 mg Vulpinsäure.
25	27	
30	34	Durchschneidung des rechten Vagus-Sympathicus.
32	41	12 mg Vulpinsäure.
40	6	Durchschneidung des linken Vagus-Sympathicus.
42	8	
44	10	
48	10	Der Hund sucht sich mit Gewalt zu befreien.

Da der Hund die unbequeme Lage nicht mehr erträgt, so wird er verbunden und entfesselt. Hierauf werden ihm subcutan noch 66 mg Vulpinsäure injicirt. Die Athmung ist noch immer angestrengt und mit furchtbarer Qual für das Thier verbunden. Es macht c. 15 Athemzüge in der

Minute, an denen sich sämmtliche Auxiliärmuskel betheiligen. Fortwährend muss er seine Lage ändern und macht krampfhaft schnappende Bewegungen, um sich genügend Luft zu verschaffen. Nach c. 10 Minuten ändert sich das Bild völlig. Die Athmung ist nicht mehr angestrengt, langsam und tief, sondern im Gegentheil überaus frequent und oberflächlich. Der Hund macht c. 140 Athemzüge in der Minute, liegt völlig ruhig da, ohne seine Lage zu ändern und trinkt Milch und Wasser in grossen Mengen. Nach 1 Stunde ist der Zustand noch unverändert derselbe. Ueber Nacht stirbt das Thier. Die am folgenden Morgen vorgenommene Section bestätigt die Durchschneidung beider Vagi. Die Lungen sind ödematös, fleckig geröthet, sonst nichts Abnormes. Es wird versucht das Gift in der Leber nachzuweisen. Die Leber wird zu dem Behufe fein zerrieben, der Brei mit Salzsäure angesäuert und hierauf mit Aether extrahirt. Der Aether wird sodann abgedunstet und der Verdunstungsrückstand mit Aetzkalk versetzt, um die in reichlichem Maasse vorhandenen Fette an Kalk zu binden. Der getrocknete Rückstand wird sodann mehrmals mit viel heissem Wasser extrahirt, um die eventuell vorhandene, an Kalk gebundene Vulpinsäure in Lösung zu bekommen. Das ganz klare gelbe Filtrat des wässerigen Auszuges wird hierauf mit Salzsäure angesäuert, wobei eine Trübung in der Flüssigkeit entsteht und mit Chloroform geschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms ist gelb gefärbt, löst sich in Schwefelsäure mit rother Farbe, in kohlensauren Natron mit gelber Farbe. Auf den Frosch wirkt die Lösung in Soda nicht ein.

Versuch III. Einem grossen Hunde von 11600 g Körpergewicht, der 2 Stunden vorher 2,5 g Chloralhydrat bekommen hat, werden beide Vagi durchschnitten. Die Dyspnoë ist merkbar aber nicht auffallend. Zugleich werden Blutdruck und Puls gemessen.

3 h 45 m	— 4 h 15 m	Blutdruck 150	Puls 228
4 h 11 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	
12 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	
13 m		Bd. 148	Puls 222.
14 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	
15 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	

Die Dyspnoë wird bedeutend stärker. Bei jeder Athmung werden die Mundwinkel und Nasenflügel mit bewegt. Die Athmung ist laut hörbar, die Frequenz etwas erhöht.

4 h 16 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	
17 m		40 mg Vulpinsäure in's Blut.	
4 h 18 m	Bd. 220	P. 228	Dyspnoë noch stärker.
19 m		40 mg Vulpinsäure.	
		Bd. 205	P. 180 Dyspnoë.
20 m		40 mg Vulpinsäure	Bd. 220 P. 120.

Das Herz klopft laut hörbar ohne Sthethoskop. Der Herzschlag ist sehr kräftig und regelmässig.

4 h 21 m 40 mg Vulpins. Bd. 205 P. 120.

Der Hund wird losgebunden, Er liegt anfangs am Boden, rafft sich aber bald empor und geht umher. Die Respiration beträgt jetzt 36 Athemzüge pro Minute. 4 h 50 m macht der Hund 40 Athemzüge in der Minute, aber angestrengt und hörbar. Der Puls beträgt pro Minute 160. 4 h 55 m 60 Athemzüge in der Minute.

Diese 3 Versuche, in denen die Vagi-Sympathici beiderseits durchschnitten waren, also der Einfluss des Giftes auf den Vagus ausgeschaltet war, zeigen auf das Schönste, in welcher Art die Vulpinsäure auf die Athmung wirkt. Die Athmung wird nach Durchschneidung des Vagus ganz charakteristisch. Sie geht langsam vor sich unter furchtbarer Anstrengung, auf die einzelnen Athemzüge folgen colossale Pausen und es hat den Anschein, als ob die Thiere jeden Augenblick an Erstickung zu Grunde gehen wollten. In dem Versuch I wurden zuerst die beiden Vagi durchschnitten. Die Wirkung trat sofort ein — das Thier bekam furchtbare Athmenot, die Frequenz der Athmung sank von 19 Athemzügen in der Minute auf 6 und hob sich ganz allmählich im Laufe von 10 Minuten auf 15 angestrengte röchelnde Athemzüge in der Minute. Nun bekam der Hund Vulpinsäure in nicht tödtlicher Dosis (12,5 mg pro Kilo) in's Blut. Anfangs bleibt die Athmung unverändert, ja sie ist mit solchen Anstrengungen verbunden, dass der Hund, der es in seiner Lage nicht aushält, sich losreisst. Dann aber ändert sich das Bild. Die Frequenz der Athemzüge steigt schnell von 15 auf 30, 80, 120 und zuletzt sogar auf 160, die Anstrengung bei den einzelnen Athembewegungen hat aufgehört, es hat blos den Anschein, als ob das Thier sich durch Laufen ausserordentlich ermüdet hätte. Dieser Zustand dauert ununterbrochen bis zum Tode des Thieres an. — Im Versuch II wurde zuerst Vulpinsäure in nicht tödtlicher Dosis (c. 9 mg pro Kilo) ins Blut injicirt; es stieg die Frequenz der Athemzüge von 15 auf 41 in der Minute, dann wurden beide Vagi durchschnitten. Das Thier reagirte auf

die Durchschneidung prompt. Die Athmung sank von 41 auf 10 in der Minute und war so angestrengt, dass der Hund aus seiner Lage befreit werden musste. Da die Athmung fortdauernd angestrengt blieb, so werden ihm noch 66 mg Vulpinsäure subcutan injicirt. Nun erst beginnt die Dyspnoë nachzulassen, die Athemzüge werden häufiger und sind mit weniger Anstrengung verbunden und nach kurzer Zeit athmet das Thier genau so frequent, wie es bei Vergiftungen mit Vulpinsäure stets der Fall ist. Die Durchschneidung der Vagi macht keine Symptome von Seiten der Athmung mehr. Dieser Zustand dauert auch in diesem Fall bis zum Tode des Thieres an. Der Versuch III wurde mit einem Thiere angestellt, bei dem vor Beginn der Vulpinsäurevergiftung die Erregbarkeit des Athemcentrums durch Darreichung von Chloralhydrat herabgesetzt war. Hier bestand nach Durchschneidung der Vagi allerdings Dyspnoë, jedoch war sie nicht besonders stark. Durch Vulpinsäure wurde die Athmung angestrengt und stark dyspnoisch, zugleich aber auch frequenter. Die zu gleicher Zeit angestellten Messungen des Blutdruckes und des Pulses bestätigten durchaus die früher registrirten Beobachtungen. Es geht aus diesen Erörterungen hervor, dass die Vulpinsäure auch bei durchschnittenen Vagi eine Beschleunigung der Respiration hervorruft. Die Frequenz der Athmung ist dabei genau so gross, wie bei Thieren, denen die Vagi nicht durchschnitten sind. Es ändert die Vagusdurchschneidung an dieser Wirkung der Säure nichts. Ist bei einem Thier, dessen Vagi durchschnitten sind, die Athemnoth eingetreten, so wird der Zustand des Thieres durch Vulpinsäure bedeutend erleichtert. Man sieht das aus den beiden ersten Versuchen, wo die anfangs sehr unruhigen und aufgeregten Thiere sofort nach Eintritt der Vulpinsäurewirkung ruhig wurden und durch ihren Zustand verhältnissmässig wenig behelligt wurden. Wird die Erregbarkeit des Athemcentrums durch Darreichung grosser Dosen Chloralhydrat her-

abgesetzt, so wird die Athmung nach Vulpinsäuredarreichung allerdings auch frequenter, erreicht aber nicht die gewöhnliche Höhe; zugleich werden die einzelnen Athemzüge angestrengter. Es genügt eben die Vulpinsäurewirkung, d. h. die durch Vulpinsäure hervorgerufene Erregung des Athemcentrums nicht mehr, um die durch Chloralhydrat verursachte Depression völlig zu beseitigen. Ich glaube also mit ziemlicher Sicherheit behaupten zu dürfen, dass die Vulpinsäure auf das Athemcentrum reizend wirkt, ebenso wie auf das vasomotorische Centrum, das Krampfcentrum und Brechcentrum.

Das letzte der von mir beobachteten Symptome der Vulpinsäureintoxication war die Zuckerausscheidung durch den Harn. Es ist mir leider nicht möglich über die Ursachen dieser Glykosurie viel zu sagen. Sicher ist jedenfalls, dass der Vulpinsäurediabetes nicht durch Herabsetzung der Alkalesceenz des Blutes hervorgerufen wird, wie man dieses für den Oxalsäurediabetes annimmt. Denn die von mir benutzten Lösungen der Vulpinsäure in kohlensaurem Natron enthielten immer einen Ueberschuss von kohlensaurem Natron, reagierten mithin stark alkalisch und konnten daher die Alkalesceenz des Blutes eher erhöhen als vermindern. Genaues über diese Zuckerausscheidung kann ich bei der bisher noch nicht aufgeklärten Natur des Diabetes nicht aussagen. — Die bei Vulpinsäurevergiftung beobachtete Eiweissausscheidung durch den Harn ist auf eine Irritation der Harnwege durch das Gift zurückzuführen. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab eine Trübung des secernirenden Parenchyms ähnlicher Art, wie sie bei Oxalsäurevergiftung beobachtet worden ist.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass die Vulpinsäure vielleicht auch in die Reihe der blutzersetzenden Gifte hineingeht. Es gelang nämlich meinem Collegen S. Lipski bei seinen noch nicht veröffentlichten Versuchen über Eisenablagerung im Organismus bei blutzersetzenden Krankheiten

und Vergiftungen nachzuweisen, dass auch bei Vulpinsäurevergiftung (acuter) sich Eisen in der Leber und Milz findet. Genaueres kann zur Zeit darüber nicht ausgesagt werden.

D. Wirkung der Vulpinsäure auf die Blutgerinnung.

Um die Wirkung der Vulpinsäure auf die Blutgerinnung zu studiren, wurde folgender Versuch angestellt. Es werden 5 Gläschen aufgestellt von denen das

1. 4 cem. physiologischer Kochsalzlösung
- das 2. 3 cem physiolog. Kochsalzlösung + 1 cem einer $2\frac{1}{2}\%$ Lösung von vulpins. Na.
- das 3. 2 cem physiol. Kochsalzl. + 2 cem einer $2\frac{1}{2}\%$ Lösung von vulpins. Na.
- das 4. 1 cem physiol. Kochsalzlösung + 3 cem einer $2\frac{1}{2}\%$ Lösung von vulpins. Na.
- das 5. 4 cem. einer $2\frac{1}{2}\%$ Lösung von vulpinsaurem Na. enthielten. Hierauf wurden in jedes Gläschen 4 cem Katzenblut, das aus der Art. car. entnommen wurde, hinzugefügt. Es hatte also das

1. Glas eine Concentration von 1 : 320
2. " " " " 1 : 160
3. " " " " 1 : 106
4. " " " " 1 : 80

d. h. 1 Theil Vulpinsäure auf 320 etc. Theile Blut. Nach kurzer Zeit ist das mit reiner physiologischer Kochsalzlösung verdünnte Blut geronnen, ebenso das in den ersten 2 Gläsern befindliche Blut. Das in den beiden letzten Gläschen enthaltene Blut gerinnt nicht, sondern bleibt flüssig. — Es erhellt also daraus, dass die Vulpinsäure als Natronsalz dem Blute zugesetzt bei einer Concentration, die zwischen den Werthen 1 : 160 und 1 : 106 liegt, die Gerinnung des Blutes verhindert.

E. Ueber den Verbleib und den Nachweis der Vulpinsäure im Körper.

Um über den Verbleib der Vulpinsäure und ihre Schicksale im Organismus in's Klare zu kommen, untersuchte ich zunächst den Harn der Versuchsthiere auf Vulpinsäure. Da die Vulpinsäure durch Säuren gefällt werden kann und ausserordentlich leicht von Chloroform aufgenommen wird, so versetzte ich den Urin der Versuchsthiere mit Essigsäure oder verdünnter Salzsäure, wobei sich fast immer eine Trübung der Flüssigkeit einstellte und schüttelte dann mit Chloroform aus. Das Chloroform färbte sich bei meinen Versuchen nicht oder nur ganz schwach gelblich und hinterliess bei seiner Verdunstung einen Rückstand, der weder in der Farbe mit der Vulpinsäure übereinstimmte, noch deren Reactionen gab. Im Blute der gestorbenen acut vergifteten Thiere dagegen liess sich die Säure doch mit ziemlicher Sicherheit nachweisen. Ich verweise hierbei auf Versuch III und den Blutdruckversuch II. Die Methode, deren ich mich dabei bediente, ist die von Prof. Kobert angegebene Zinkfällung des Blutes. Aus dem angesäuerten Filtrat des mit Zinkstaub ausgeschüttelten Blutes liess sich die Säure durch Chloroform oder Aether ausschütteln. Die Fälle jedoch, in denen der Nachweis gelang, waren ganz acute Vergiftungen von wenigen Stunden. Es war also das Gift in diesen Fällen einfach noch nicht völlig vom Körper verarbeitet. Der Umstand, dass die Säure sich im Harn nicht mit Sicherheit nachweisen liess, veranlasst mich eben zu der Annahme, dass die Säure im Körper gespalten wird. Ich suchte mich jedoch noch vorher zu überzeugen, ob das Gift nicht in der Leber zurückgehalten wird, da es ja nachgewiesen ist, dass die Leber im Stande ist, in den Körper eingeführte Stoffe aufzunehmen und lange Zeit zurückzuhalten. Es gelang mir auch in der That aus dem von Fett befreiten Aetherauszug der Leber einen Stoff darzustellen, der mit der Vulpinsäure einige Aehnlichkeit hatte, es war jedoch die Menge des gewonnenen Stoffes so gering,

dass sie nicht einmal ausreichte, um einen Frosch zu tödten, wofür ja nur 2 mg nötig sind. Es ist somit sicher, dass wenn auch ein Theil der eingeführten Vulpinsäure in der Leber zurückgehalten wird, dieses nur der kleinere Theil sein kann. Der grössere Theil muss in Körper verändert werden — in welcher Art das geschieht, kann ich nicht sagen. Es sind dazu umfassende chemische Analysen des Harns notwendig, vielleicht gelingt es dann die Zersetzungsproducte der Vulpinsäure aufzufinden. Jedenfalls kann ich behaupten, dass sie den Körper nicht unverändert verlässt.

F. Zusammenfassungen der Ergebnisse.

Die Resultate meiner Untersuchungen fasse ich in folgenden Sätzen zusammen.

1) Die Vulpinsäure ist für Kaltblüter ebenso wie für Warmblüter ein tödtliches Gift. Frösche werden schon von 2 mg Säure getödtet. Fleischfresser von c. 20 mg pro Kilo, Pflanzenfresser vertragen ungefähr die doppelte Dosis.

2) Das constanteste Symptom der Vulpinsäurevergiftung ist die Dyspnoë, bestehend in einer Beschleunigung der Athmung ohne Steigerung der Tiefe.

3) Von andern begleitenden Symptomen finden sich am häufigsten Krämpfe und Erbrechen, sowie Eiweiss und Zucker im Harn.

4) Die Vulpinsäure hat auf den Blutdruck und den Puls in nicht toxischen Dosen keinen Einfluss.

5) Letale Dosen von Vulpinsäure erzeugen kurzdauernde Blutdrucksteigerung, der jedoch bald ein Abfall folgt.

6) Die genannten Symptome sind durch centrale Wirkung der Vulpinsäure bedingt. (Mit Ausnahme der Harnveränderungen).

7) Die Vulpinsäure verlässt den Körper nicht unverändert.

8) Bei einer Concentration von c. 1:150 hebt sie die Gerinnung des Blutes auf.

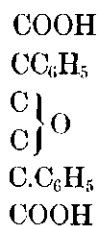
9) Der pathologisch-anatomische Befund bietet kein für Vulpinsäurevergiftung charakteristisches Symptom.

Es stimmen also meine Resultate fast völlig mit den Untersuchungen von Prof. Kobert überein. Die einzige Abweichung besteht in der Angabe über den Nachweis der Vulpinsäure im Harn. Es lässt sich jedoch auch dieser Widerspruch leicht erklären, wenn man berücksichtigt, dass die Vulpinsäure ausserordentlich leicht mit Pulvinsäure verunreinigt sein kann. Diese jedoch geht, wie wir später sehen werden, vollständig in den Harn über und kann zu Täuschungen Anlass geben.

Ich will hier noch hinzufügen, dass die Vulpinsäure für Ascariden kein sehr starkes Gift ist. In Lösungen, die weniger als 1 ctg Säure im cem enthalten, leben die Würmer noch nach 30 Stunden. In 2 % Lösungen sterben sie schon nach 8—14 Stunden ab.

Pulvinsäure.

Die von A. Spiegel entdeckte Pulvinsäure hat die Formel:



Sie unterscheidet sich also von der Vulpinsäure nur durch eine Methylgruppe, d. h. die Vulpinsäure ist der saure Methylester der Pulvinsäure. Sie kann direct aus der *Cetraria vulpina* gewonnen werden, indem man beim Ausziehen der Flechte einen Ueberschuss von Kalkmilch anwendet. Aus der Vulpinsäure erhält man sie durch Kochen mit Kalkmilch, Filtriren und Ansäuern des Filtrats mit überschüssiger Salzsäure. Sie löst sich sehr wenig in

kaltem Wasser, etwas mehr in heissem, am leichtesten jedoch in Alkohol. Sie ist eine zweibasische Säure und liefert zwei Reihen von Salzen. Die Alkalisalze sind in Wasser leicht löslich, die Salze der alkalischen Erden, namentlich das Baryumsalz, sind schwer löslich. Die Säure hat somit chemisch mit der Vulpinsäure sehr viel Aehnlichkeit und erschien es daher auch von Werth ihren Einfluss auf den thierischen Organismus zu studiren.

Versuche an Kaltblütern.

A. Wirkung auf den ganzen Frosch.

Versuch I. Ein Frosch von mittlerer Grösse bekommt 0,01 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan. Nach 30 Minuten macht sich geringe Parese der Extremitäten, Nachschleppen der Beine bei Springversuchen, bemerkbar. Am folgenden Tage ist der Frosch völlig normal und wird freigelassen.

Versuch II. Einem mittelgrossen Frosch werden 0,02 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan injicirt. Bald nach der Injection ist der Frosch gelähmt, erträgt die Rückenlage ohne zu reagiren. Nach 1 Stunde ist der Frosch todt. Das Herz steht in der Diastole. Rückenmark und Nerven reagiren auf elektrischen Reiz prompt.

Versuch III. Ein mittelgrosser Frosch bekommt 0,02 g Pulvinsäure als Natronsalz in den Rückenlymphsack. Nach 10 Minuten ist er gelähmt, nach 40 Minuten todt. Rückenmark und Muskeln noch eine Stunde nach dem Tode erregbar.

Versuch IV. Ein Frosch von mittlerer Grösse erhält 0,02 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan. Nach 20 Minuten sind die Beine paretisch, nach einer weiteren halben Stunde ist er todt. Das Herz steht in der Diastole.

Versuch V. Ein Frosch von mittlerer Grösse erhält 0,01 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan. Keine merkbaren Veränderungen. Am folgenden Tage die gleiche Dosis. Nach 3 Stunden erfolgt der Tod, dem Lähmungserscheinungen vorausgingen.

Diese Versuche zeigen, dass auch die Pulvinsäure für den Frosch giftig ist. Die Symptome bestehen in Lähmungserscheinungen, denen der Tod in kurzer Zeit folgt. Die tödtliche Dosis beträgt 2 ctg, ist also 10 Mal so gross

als die tödtliche Dosis der Vulpinsäure. Reizerscheinungen von Seiten des Nervensystems habe ich nicht beobachtet. Das Herz war ebenso, wie es bei der Vulpinsäurevergiftung der Fall ist, gelähmt, stand in der Diastole still und liess sich durch Reize nicht mehr zum Schlagen bringen. Die Wirkung auf das Nervensystem unterscheidet sich jedoch wesentlich von der Wirkung der Vulpinsäure. Während dort die Lähmung des Rückenmarkes so ausgiebig war, dass schon kurze Zeit nach dem Tode die elektrische Erregbarkeit des Rückenmarks, ebenso wie die der peripheren Nerven erloschen war, ist dieses bei Pulvinsäurevergiftung nicht der Fall. Das Rückenmark ist noch nach dem Tode längere Zeit erregbar, es ist somit die Wirkung schwächer als die der Vulpinsäure. In Bezug auf die Wirkung von subletalen Dosen konnte ich constatiren, dass zwei an sich nicht tödtliche Dosen, wenn zwischen ihrer Application ein Zeitraum von 12—15 Stunden verflossen ist, doch den Tod des Frosches hervorrufen; dass also, ebenso wie bei der Vulpinsäure, sich im Körper die beiden Gaben addiren und zu einer tödtlich verlaufenden Vergiftung führen. Es besteht also auch hier Aehnlichkeit mit der Vulpinsäure.

B. Wirkung auf das Froschherz.

1. Versuche an dem durch einen Fensterschnitt freigelegten Herzen.

Einem Frosch von mittlerer Grösse wird das Herz durch einen Fensterschnitt freigelegt, sodann der Herzschlag beobachtet.

T.	P.	Bemerkungen.
5 h 40 m	58	
42	58	
44	58	
45	58	0,01 g Pulvinsäure als Natronsalz.
47	57	

T.	P.	Bemerkungen.
48	52	
50	48	
54	38	Motilität völlig erhalten.
55	36	
57	36	
6 h 00 m	34	0,02 g Pulvinsäure als Natronsalz.
01	34	
03	32	
05	25	
07	18	
08	12	
10	12	
13	12	
15	10	Der Frosch ist gelähmt.
17	10	
20	7	
22	8	
25	0	Das Herz hat zu schlagen aufgehört.

2. Durchströmung des ausgeschnittenen Frosch-
herzens am Williams'schen Apparat.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
5 h 25 m	43	5,0	Blutkochsalzgemisch (6:4)
27	44	5,0	
28	44	5,0	
30	43	5,0	
31	43	5,2	
33	41	4,0	
34	41	4,0	
36	41	5,5	
38	41	5,3	Zusatz von 0,004 g Pulvinsäure als Natronsalz.
41	46	5,5	
43	45	5,5	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
45	43	5,5	
46	45	5,6	
50	51	6,0	
58	51	6,0	
55	51	6,0	
58	50	6,0	
6 h 00	51	6,2	
01	50	6,0	
02	49	6,0	0,002 g Pulvinsäure als Natronsalz.
06	51	6,0	
08	50	6,0	
10	51	6,0	
12	51	6,2	
14	51	6,0	
15	51	6,0	
16	52	5,4	0,002 g Pulvinsäure als Natronsalz.
18	52	5,4	
20	53	4,7	
22	52	4,5	
25	50	4,5	
28	49	4,3	
30	48	4,3	
34	49	4,3	
35	49	4,3	
37	48	4,0	0,002 g Pulvinsäure als Natronsalz.
40	45	3,8	
42	41	3,5	
45	37	3,3	
47	37	3,3	Das Herz arbeitet sehr schwach.
52	30	3,0	
54	28	3,0	
7 h 05	20	2,0	

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
10	12	1,0	Ganz schwache Schläge.
10	—	—	Das Herz steht still. Der Apparat und das Herz werden mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült und hierauf frisches Blut eingefüllt. Das Herz beginnt jedoch nicht wieder zu arbeiten.

Die Pulvinsäure hat somit auf das Froschherz eine ausgesprochen lähmende Wirkung. Es wird die Thätigkeit des Herzens immer schwächer, die Zahl der Contractionen immer geringer und so hört das Herz unter allmählicher Abnahme der Zahl der Herzschläge völlig zu arbeiten auf. Das sehen wir sowohl in dem zuerst angeführten Versuch mit Freilegung des Froschherzens, als auch besonders deutlich am Williams'schen Versuch. Es bietet die Pulvinsäure somit in ihrem Verhalten zum Froschherzen einen wichtigen principiellen Unterschied von der Vulpinsäure dar. Während bei letzterer die Herzschläge an Zahl nicht abnehmen, wohl aber an ihrer Intensität Einbusse erlitten, so dass auf c. 30 wenn auch schwache Schläge plötzlicher Stillstand des Herzens folgte, ist das Verhalten bei Pulvinsäure so, dass sowohl die Intensität, als auch die Zahl der Herzcontractionen vom Gifte beeinflusst wird. Die Herzschläge nehmen an Zahl und an Intensität langsam aber stetig ab und so tritt allmählich Stillstand ein. Es wird also durch die Pulvinsäure der nervöse sowohl, wie der musculäre Apparat des Herzens gleichzeitig ergriffen und gelähmt. — Es wird also der Frosch von der Pulvinsäure in Dosen von c. 2 cttg pro mittelgrossen Frosch getödtet unter Lähmungserscheinungen von Seiten der Centralnervensystems und des Herzens.

II. Versuche an Warmblütern.

A. Allgemeinwirkungen der Vulpinsäure.

Versuch I. Ein 5500 g schwerer Hund erhält am 19/IV. 0,5 g Pulvinsäure als Natronsalz intravenös (pro Kilo 36,5 mg).

Der Hund ist nach der Injection völlig munter und zeigt auch am folgenden Tage keine Krankheitserscheinungen. Am 20./IV. wird Harn gelassen. Derselbe wird aufgefangen und untersucht. Die Untersuchung auf Reduktionskraft fällt positiv aus. Der Harn reducirt alkalische Kupfersulfatlösung recht stark, jedoch erst nach längerem Kochen. Der Harn wird nun mit neutralem essigsaurem Blei ausgefällt und filtrirt. Das mit Fehling'scher Lösung behandelte Filtrat reducirt dieselbe ebenfalls. Hierauf wird der Harn nochmals mit basischem Bleiacetat ausgefällt und filtrirt. Das Filtrat wird vermittelst Schwefelsäure vom überschüssigen Blei befreit und auf die reducirende Substanz untersucht. Es trat dabei keine Reduction ein. -- Eine 2. Portion Harn wird auf Pulvinsäure untersucht. Der Harn wird mit Salzsäure angesäuert, wobei sofort ein gelber Niederschlag entsteht, und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei tief gelb. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms wird in kohlensaurem Natron gelöst und mit Salzsäure versetzt. Dabei entsteht ein gelber krystallinischer Niederschlag.

Versuch II. Eine Katze von 3500 g Körpergewicht erhält 0,16 g Pulvinsäure als Natronsalz, pro Kilo also 45,7 mg, intravenös. Keinerlei Störungen. Am folgenden Tage wird die Katze getötet. Die Section ergiebt nichts Abnormes. In der Blase eine grössere Harnmenge von intensiv gelber Farbe. Es wird der Harn mit Chloroform ausgeschüttelt, nachdem er mit Salzsäure angesäuert worden. Das Chloroform färbt sich tief gelb und hinterlässt nach dem Verdunsten einen gelben schön krystallinischen Rückstand. Eine angesäuerte Harnportion wird stehen gelassen und mikroskopisch untersucht. Es finden sich im Bodensatz intensiv gelb gefärbte Krystalle in grosser Menge, die in Haufen zusammenliegen, und strahlenförmige Figuren bilden. Das aus der Leiche des Thieres entnommene Blut wird mit einigen Tropfen Zinkacetat und einem Tropfen Ammoniak versetzt und filtrirt. Das Filtrat ist klar röthlich gefärbt. Im Filtrat lässt sich das Gift nicht nachweisen. Es wird nunmehr der auf dem Filter befindliche Blutbrei mit Alkohol ausgezogen, der Alkohol abfiltrirt und abgedunstet. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, das letztere wiederum verdunstet und der Verdunstungsrückstand desselben in kohlensaurem Natron gelöst. Er löst sich darin mit schön gelber Farbe, auf Zusatz von Salzsäure entsteht ein intensiv gelber Niederschlag.

Versuch III. Eine kleine Hündin von 2700 g Körpergewicht erhält am 8./V. 170 mg Pulvinsäure, also 63 mg pro Kilo, intravenös. Am 9./V. zeigt der Harn die obenerwähnten Eigentümlichkeiten. Sonst ist der Hund völlig normal.

Am 10./V. erhält dasselbe Thier 450 mg Pulvinsäure als Natronsalz per os durch die Schlundsonde (pro Kilo 167 mg). Es tritt keine Veränderung im Zustand des Thieres ein, dasselbe bleibt völlig normal. Der Harn reducirt auch am 12./V. alkalische Kupfersulfatlösung, jedoch immer erst nach längerem Kochen. Die Substanz lässt sich aus saurer Lösung mit Chloroform ausschütteln.

Versuch IV. Eine kleine Katze von 1700 g Körpergewicht erhält am 7./X. 200 mg Pulvinsäure intravenös (pro Kilo 117 mg). Es treten keine Störungen ein, das Thier bleibt ganz normal.

Versuch V. Ein Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält am 23./IV. 0,16 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan (pro Kilo c. 84 mg). Es tritt keine Veränderung ein. Der Harn reducirt bei längerem Erhitzen und enthält die Substanz in grosser Menge. Am 25./IV. erhält dasselbe Kaninchen 0,3 g Pulvinsäure als Natronsalz subcutan (pro Kilo 158 mg). Keine Störungen. Das Thier bleibt völlig normal.

Versuch VI. Ein Kaninchen von 2000 g Körpergewicht erhält am 20./IV 160 mg Pulvinsäure als Natronsalz intravenös. 21./IV keine Störungen. Der Harn reducirt nach längerem Kochen und enthält die Substanz in grosser Menge.

Versuch VII. Ein Meerschweinchen erhält am 30./IV 30 mg Pulvinsäure subcutan. Keine Störungen. Später zu anderen Zwecken verwendet.

Versuch VIII. Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht erhält am 4/V 0,5 g Pulvinsäure als Natronsalz intravenös (pro Kilo c. 278 mg). Keine Störungen. Das Thier bleibt völlig normal.

Leider konnte ich wegen der Kostbarkeit der so seltenen Substanz und der geringen Menge, die mir zur Verfügung stand, meine Versuche nicht mit grösseren Dosen der Pulvinsäure fortsetzen. Es genügen aber schon die hier angeführten Versuche, um Schlüsse über die relative Giftigkeit der Vulpinsäure und Pulvinsäure zu ziehen. Hatten wir bei unseren Froschversuchen gesehen, dass Dosen, die 10 mal so gross sind als die letale Dosis der Vulpinsäure, eben ausreichen, um Vergiftungssymptome hervorzurufen, so sehen wir bei den Versuchen am Warmblüter, dass selbst die grössten Dosen von mehr als 100 mg pro Kilo Thier wirkungslos bleiben und keine Krankheitserscheinungen erzeugen. Gleich-

viel ob die Säure per os, subcutan oder intravenös applicirt wird, sie bleibt immer wirkungslos. Selbst die schon von 10 mg Vulpinsäure pro Kilo Thier hervorgerufene Dyspnoë fehlt bei 20 mal so grossen Dosen Pulvinsäure völlig. Wenn also die Pulvinsäure überhaupt eine Giftwirkung für den Warmblüter hat, so offenbart sich dieselbe erst bei sehr grossen Dosen, so dass man die Pulvinsäure den wenig respective gar nicht giftigen Stoffen mit Recht zuzählen darf. Nur ein einziges Symptom deutet auf die Vergiftung mit Pulvinsäure hin, es ist dieses die Veränderung des Harns. Derselbe enthält, wie wir gesehen, eine in der Siedehitze reducirende Substanz, die sich mit basischem Bleiacetat aus dem Harn entfernen lässt. Das kann kein Zucker sein, es kann sich hier nur um eine Glykuronsäure handeln. Ausserdem finden wir die Pulvinsäure fast in der ganzen Menge unverändert im Harn wieder. Es ist also zu vermuthen, dass die Pulvinsäure in Verbindung mit Glykuronsäure den Körper unzersetzt wieder verlässt. Vielleicht ist auch hierin der Grund für die geringe Giftigkeit zu suchen. Es wird eben der grösste Theil äusserst schnell durch die Niere wieder ausgeschieden, ohne dass der Organismus Zeit gehabt hätte den Stoff in etwa schädliche Körper umzuwandeln. Ich versuchte mich noch von der Wirkung der Pulvinsäure, resp. von ihrer Wirkungslosigkeit im Speciellen zu überzeugen und stellte darum die hier folgenden Versuche an.

B. Blutdruckversuche mit pulvinsaurem Natron.

Versuch I. Katze von 3500 g Präparation wie gewöhnlich.

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
10 h 15 m	110	200	
19	95	208	
20	100	200	
21	100	200	0,02 g Pulvinsäure als Natronsalz.

T.	P.	Q.	Bemerkungen.
22	95	208	Starke Unruhe d. Thieres
24	105	216	
27	130	216	
28	125	224	
30	120	224	
31	120	224	
32	120	216	
35	125	240	0,02 g Pulvinsäure.
38	124	232	
40	125	232	
42	116	232	
44	116	216	
10 h 45 m	120	208	
47	114	208	
50	110	200	0,02 g Pulvinsäure.
52	105	200	
54	105	200	
56	100	200	
58	105	200	
11 h 00	110	208	
02	105	208	
04	100	208	
05	105	208	
07	100	216	0,02 g Pulvinsäure.
10	105	200	
12	100	200	
15	100	200	
16	100	192	
17	96	184	
19	100	200	
20	100	192	
21	100	192	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
11 h 22 m	100	192	0,02 g Pulvinsäure.
23	100	192	
25	100	200	
26	95	200	
27	98	200	
29	100	192	
30	100	200	
33	96	208	
40	90	192	
11 h 41	90	208	0,02 g Pulvinsäure.
43	95	208	
45	90	208	
47	92	216	
48	96	220	
50	98	208	
52	96	200	
54	100	200	
55	100	216	0,02 g Pulvinsäure.
57	105	200	Abbruch des Versuches.
12 h 00	105	200	
Versuch II. Eine grosse Katze von 3600 g Körpergewicht wird aufgebunden; Tracheotomie, Blutdruckbestimmung.			
10 h 55	170	180	
56	160	180	
57	172	172	
58	160	168	
59	162	212	
11 h 02	170	200	12,2 mg Pulvinsäure.
03	162	172	
04	162	208	12,2 mg Pulvinsäure.
05	160	200	

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
06	170	220	12,2 mg Pulvinsäure.
07	168	212	
08	155	208	
09	164	208	12,2 mg Pulvinsäure.
10	166	240	
11	148	236	
12	150	226	12,2 mg Pulvinsäure.
11 h	13 m	152	192
14	155	200	
16	162	200	12,2 mg Pulvinsäure.
17	166	182	
18	150	184	12,2 mg Pulvinsäure.
19	154	184	
20	170	188	
21	155	192	
23	170	200	
25	162	180	12,2 mg Pulvinsäure.
27	154	192	
29	155	188	12,2 mg Pulvinsäure.
32	168	184	12,2 mg Pulvinsäure.
33	160	184	
34	152	180	12,2 mg Pulvinsäure.
35	160	188	12,2 mg Pulvinsäure.
36	166	200	
37	160	188	12,2 mg Pulvinsäure
38	160	168	
39	155	172	0,02 g Pulvinsäure.
40	155	172	
41	155	184	0,02 g Pulvinsäure.
42	150	176	0,02 g Pulvinsäure.
44	170	168	
45	165	160	Unruhe.
46	155	160	0,02 g Pulvinsäure

T.	Bd.	P.	Bemerkungen.
47	155	160	
48	162	160	0,02 g Pulvinsäure.
49	155	180	0,02 g Pulvinsäure.
50	155	180	
52	162	180	0,02 g Pulvinsäure.
54	175		0,02 g Pulvinsäure.
55	165		0,02 g Pulvinsäure.
57	175		0,02 g Pulvinsäure.
58	165		0,02 g Pulvinsäure.
12 h. 00	155		
02	150		
06	150		
08	160		Abbruch des Versuches.

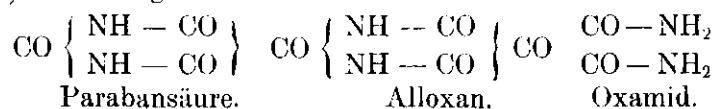
Es hatte sich also ergeben, dass die Pulvinsäure auch auf das Circulationssystem der Warmblüter ohne jede nennenswerthe Wirkung ist. Der Blutdruck und der Puls blieben in beiden Fällen völlig normal und wurden auch durch die grössten Dosen von Pulvinsäure nicht alterirt. — Die von mir in Bezug auf die Pulvinsäure gemachten Erfahrungen fasse ich somit folgendermassen zusammen:

- 1) Die Pulvinsäure ist für Frösche giftig. Die letale Dosis beträgt für einen mittelgrossen Frosch von c. 45 g 0,02 g.
- 2) Der Tod der Frösche erfolgt durch Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens.
- 3) Für Warmblüter ist die Pulvinsäure nicht erheblich giftig.
- 4) Die in den Körper eingeführte Pulvinsäure kann in ihrer ganzen Menge aus dem Harn der Versuchsthiere unverändert wiedergewonnen werden.
- 5) Ausser der unveränderten Pulvinsäure tritt auch Glykuronsäure im Harn auf.

Vergleichende Zumanfassung der erhaltenen Resultate.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet noch einmal auf die Gesichtspunkte zurückzukommen, die mich bei der Uebernahme und Ausarbeitung meines Themas geleitet und auf die Hoffnungen, mit denen ich die Arbeit begonnen.

Es war, wie ich schon oben auseinandergesetzt habe, durch die Untersuchungen von Kobert und Küssner¹⁾ in ihrer Schrift über die Wirkung der Oxalate bewiesen worden, dass die typische Wirkung der oxalsäuren Salze auch andern Stoffen zukommt, die mit der Oxalsäure in naher chemischer Verwandtschaft stehen. Dieses gilt namentlich von der Parabansäure, dem Alloxan und dem Oxamid, denen folgende chemische Formeln zukommen:



Es war also durch den Nachweis von Oxalsäurekrystallen in den Nieren nach Vergiftung mit diesen Stoffen der Beweis geliefert worden, dass der Organismus im Stande ist aus diesen Körpern Oxalsäure abzuspalten, die dann ihrerseits typische Veränderungen hervorruft. Durch die Arbeit von P. Krohl und seine (allerdings jetzt wiederlegte) Beobachtung, dass nach Fütterung mit oxalursäurem Ammon Zucker im Harn der Versuchsthiere auftritt, war es weiter ausserordentlich wahrscheinlich geworden, dass auch die Oxalursäure dieselbe Spaltung im Organismus erleidet und ebenfalls Oxalsäurewirkung entfaltet. — Was dann weiter die Pulvinsäure und die Vulpinsäure betrifft, so zeigte deren Constitutionsformel, wie sie von J. Volhard ermittelt worden war, dass auch sie als Derivate der Oxalsäure, wenngleich ausserordentlich hochcomplicirte, aufgefasst werden können.

1) Kobert und Küssner l. c. S. 242.

Es fragte sich unter solchen Umständen, ob auch so hochcomplicirte Derivate einer an sich so einfach gebauten Säure noch den Charakter des Körpers bewahren, von dem sie sich herleiten oder nicht. Das waren die Hauptgesichtspunkte, die mich bewogen gerade diese Substanzen einer vergleichenden Untersuchung zu unterwerfen. Und noch eine Aussicht war es, die sich mir bot. Es ist, wie ich später des Näheren auseinandersetzen werde, in der modernen Chemie und Medicin das Bestreben aufgetaucht, die Wirksamkeit der Arzneistoffe in Zusammenhang mit ihrer chemischen Constitution zu bringen und eine Reihe nennenswerter Autoren hat sich schon mit mehr oder weniger Erfolg den Forschungen auf diesem neuen und schwer zugänglichen Gebiete gewidmet. Es hat ja ein solches Streben um so mehr Berechtigung, wenn man bedenkt, von 'welch' weittragenden Folgen eine erfolgreiche Bearbeitung dieser Frage sein würde. Es würde in solchem Falle die ganze Pharmakologie und vor allem die Pharmakotherapie den unsichern Boden des Experimentes, auf dem sie augenblicklich steht, verlassen und auf der Basis festbegründeter wissenschaftlicher Grundsätze sich reconstruiren können, um mit mehr Erfolg sich der Bekämpfung der Krankheiten zu widmen. Die Aussicht ein wenig auf diesem Gebiete mitarbeiten zu können, war es eben, die mich zu der Arbeit hinzog. Ich will nun versuchen die von mir erhaltenen Resultate von den beiden soeben aufgestellten Gesichtspunkten aus zu beleuchten, also erstens einmal die Wirkung der von mir untersuchten Substanzen mit der Wirkung der Oxalsäure vergleichen und zweitens das Verhältniss der chemischen Constitution zur physiologischen Wirkung prüfen.

		Frösche.			Warmblütern.					
	Letale Dosis.	Wirkung auf das Nerven-system.	Wirkung auf das Herz.	Letale Dosis.	Nerven-system.	Blutdruck.	Herz.	Athmung.	Nieren.	Harnver-änderung.
Oxalsäure.	0,01 g	Lähmung d. gesam-ten Nerven-systems.	Gleich-zeitige Läh-mung des musculären u. nervösen Apparates.	ca. 0,04 g pro Kilo Thier.	Sowohl Reizungser-scheinungen allein, als auch Läh-mungser-scheinungen allein und beides com-binirt.	Bei toxisch. Dosis Sinken des Blut-druckes, subtoxische Dosen sind ohne Wirkung.	Anfangs Arrhythmie, dann bei toxischen Dosen dauernde Verlangsam. Erregbar-keit d. Mus-kels nach dem Tode.	Bei letalen Dosen Tod durch Er-stickung. Bei chronischer Vergiftung dauernde Verlang-samung, Pa-rese der Athem-muskulatur	Ablage-rung von oxals. Kalk in grosser Menge.	Auftreten v. Eiweiss und Zucker in reichlicher Menge. Oxa-latkrystalle

Oxalursäure. O h n e W i r k u n g.

Vulpinsäure.	0,002 g	In grossen Dosen erst Reizung und dann Läh-mung, in kleinen Dosen nur Lähmung.	Gleich-zeitige Läh-mung des musculären u. nervösen Apparates.	intra-venös 0,02 g pro Kilo Thier per os 0,025 g	Bei grossen Dosen Reiz-erscheinungen, bei kleinen Dosen selte-ner, Läh-mungser-scheinungen fehlen ganz-lich.	Bei toxi-schen Dosen Steigen des Blutdruckes mit nach-herigem Ab-fall, subtoxi-sche Dosen sind ohne Wirkung.	Bei toxi-schen Dosen bis zum Tode an-dauernde Verlang-samung des Pulses.	Bei subleta-len Dosen schon enorme Be-schleunig. der Respira-tion, bedingt durch Rei-zung des Athemcentr. Bei steigend. Dosis steigt auch die Athemfreq.	Ablage-rung von vulpin-saurem Kalk (von mir nicht consta-tirt).	Auftreten von Eiweiss, Zucker und Glykuron-säure.
--------------	---------	--	---	--	--	--	--	--	---	---

Pulvinsäure.	0,02 g	Lähmung.	Lähmung des muscu-lären Appa-rates, dann auch des nervösen.							Auftreten von Glycu-ronsäure und unver-änderter Pulvinsäure, z. Th. schön krystallisirt.
--------------	--------	----------	---	--	--	--	--	--	--	--

In der beifolgenden Tabelle ist eine übersichtliche Zusammenstellung der Wirkung der 4 Säuren gegeben. Wir sehen vor allen Dingen aus ihr, dass die Oxalursäure vollständig wirkungslos ist. Wenigstens gelang es mir nicht trotz Darreichung grosser Dosen Vergiftungssymptome hervorzurufen. Die Pulvinsäure wirkt nur auf den Frosch, auf den Warmblüter scheint auch sie wirkungslos zu sein. Die Vulpinsäure hat in ihrer Wirkung mit der Oxalsäure am meisten Aehnlichkeit, es ist dieselbe jedoch keine durchgehende und es finden sich Unterschiede in äusserst wichtigen Punkten. So bewirkt z. B. die Oxalsäure in toxischen Dosen ein Sinken des Blutdruckes, während die Vulpinsäure ein Steigen hervorruft, dem erst dann der Abfall folgt. Die Athmung wird bei Oxalsäurevergiftung verlangsamt und durch Lähmung der Athemmuskulatur *sub finem vitae* verflacht, die Vulpinsäure dagegen ruft ungeheuere Beschleunigung der Athmung hervor, die bis zum Tode anhält. In Bezug auf das Nervensystem herrschen bei der Oxalsäure Lähmungserscheinungen vor, bei Vulpinsäure dagegen fehlen die Lähmungserscheinungen gänzlich und nur bei grossen Dosen treten Reizerscheinungen auf. Ueberhaupt macht es den Eindruck, als ob bei der Vulpinsäureintoxication die Reizerscheinungen in den Vordergrund treten, während bei Oxalsäurevergiftung die Lähmungserscheinungen überwiegen. In Bezug auf die relative Giftigkeit steht die Vulpinsäure an erster Stelle. Sie ist ungefähr doppelt so giftig für den Warmblüter wie die Oxalsäure, für den Frosch ist sie 10 mal giftiger als Pulvinsäure und c. 5 mal giftiger als Oxalsäure.

Es war mir also nicht gelungen eine so durchgreifende Aehnlichkeit in der Wirkung der von mir untersuchten Säuren zu constatiren, dass ich hätte sagen können, die Art ihrer giftigen Wirkung auf den thierischen Organismus sei dieselbe, wie die der Oxalsäure. Es waren im Gegentheil bei meinen Untersuchungen ganz eigenthümliche Verhält-

nisse zu Tage getreten. Die Oxalursäure, die im Reagenzglase leicht Oxalsäure abspaltet, hat keine Oxalsäurewirkung und, wie es scheint, überhaupt keine Wirkung. Die Pulvinsäure, eine zweibasische Säure wirkt schwächer als die nur einbasische Vulpinsäure. Wo ist hier der Zusammenhang zu suchen und warum ist die Vulpinsäure, die sich nur durch eine Methylgruppe von der Pulvinsäure unterscheidet, so viel giftiger als diese? Wo giebt es viele Beispiele dafür, dass durch Einführung einer Methylgruppe in andere Gifte der Giftcharacter verstärkt werden kann. So fand z. B. Stolnikow¹⁾, dass das Dimethylresorcin $C_6H_4(OCH_3)_2$ giftiger als das Resorcin $C_6H_4(OH)_2$ sei. O. Loew²⁾ fand Anisol $C_6H_5OCH_3$ giftiger als Phenol (für Algen und Infusorien). Andererseits ist auch eine Abschwächung durch Methylierung beobachtet worden, so von Giacosa³⁾ für Methylsalicylsäure $C_6H_5 \begin{Bmatrix} OCH_3 \\ COOH \end{Bmatrix}$ welche er weniger wirksam fand, als die Salicylsäure.

Es ist also nicht ersichtlich, warum das Methylderivat der Pulvinsäure giftiger als diese ist. Vielleicht wird sich diese Frage lösen lassen, wenn man eine grössere Reihe von Diketonsäuren und deren saure Ester einer Prüfung in Bezug auf ihr toxikologisches Verhalten unterwirft.

Ich kann diesen Abschnitt nicht schliessen, ohne einer italienischen im Jahre 1892 veröffentlichten Arbeit zu gedenken, die sich mit dem Zusammenhange zwischen der chemischen Constitution und der Wirkung der Oxalsäure und ihrer Salze beschäftigt, deren Resultate aber in eigenenthümlichem Widerspruch zu den augenblicklich herrschenden Anschauungen stehen. Die Arbeit heisst „Ueber die biologische Wirkung der Oxalsäure und ihrer Derivate in Beziehung zur atomistischen Constitution“ von Antonio Curei, Catania 1892. Verfasser stellt am Schlusse seiner Arbeit folgende Sätze auf:

- 1) Zeitschrift für physiol. Chemie 8, 237,
- 2) Loew. Ein natürliches System der Giftwirkungen pag. 37.
- 3) Ann. di chim. e di farmac. 1878. cit. nach Loew.

1) Die Oxalsäure hat die Wirkung aller Säuren und keine specifische directe lähmende oder excitirende Wirkung auf das Nervensystem.

2) Die Derivate der Oxalsäure haben die charakteristische Wirkung der Atomgruppe oder des Elementes, welches den Wasserstoff oder das ganze Carboxyl ersetzt hat.

3) Wenn eines der Elemente des Carboxyls in der Oxalsäure, ebenso wie in andern Säuren, substituirt ist oder fehlt, so geht die chemische Eigenschaft der Säure verloren und zugleich damit auch die biologische Wirkung.

4) Jede organische Säure wirkt durch ihr Carboxyl. Darum wirkt die Oxalsäure, welche aus 2 Carboxylen besteht, durch ihr ganzes Molecul.

Der Verfasser will also vor allen Dingen der Oxalsäure eine specifische Wirkung auf den Organismus absprechen und ihr nur eine ebensolche Wirkung zugestehn, wie sie alle andern Säuren haben. Es haben nun jedoch gerade in letzter Zeit die Versuche von Löw ¹⁾ gezeigt, dass die Oxalsäure für alles thierische Leben ein heftiges Gift ist und viel stärker wirkt, als z. B. freie Weinsäure. Es muss diese Wirkung entschieden eine specifische genannt werden, denn die im P. 4 ausgesprochene Behauptung, dass die Oxalsäure gerade dadurch so stark wirkt, dass sie 2 Carboxyle enthält, kann doch nicht zur Erklärung dieses Umstandes dienen. Es müssten ja in diesem Falle alle zweibasischen organischen Säuren stärker als die einbasischen wirken. Dass solches aber nicht der Fall ist, beweisen schon meine Untersuchungen über die Wirkung der Vulpinsäure und Pulvinsäure, von denen, wie aus dem Vorhergehenden ersichtlich ist, die Pulvinsäure, eine zweibasische Säure fast völlig wirkungslos ist, während die nur einbasische Vulpinsäure ein ausserordentlich heftiges Gift ist. Es muss also, meiner Ansicht nach der Oxalsäure eine specifische Wirkung zugestanden werden, vielleicht besteht dieselbe, wie Löw vermuthet, darin, dass die Oxalsäure den

1) l. c.

Zellkernen Calcium entzieht und so die Structur der Zelle verändert, was das Absterben derselben zur Folge hat. — Was nun weiter die Behauptung betrifft, dass die Derivate der Oxalsäure die Wirkung des Elements haben, welches den Wasserstoff des Carboxyls ersetzt und dass mit der Substitution die biologische Wirkung der Säure verloren geht, so spricht doch wohl der Umstand, dass die Salze der Oxalsäure dieselben Veränderungen, wie die freie Säure hervorrufen schon sehr dagegen. Es muss wenigstens zugestanden werden, dass neben der hypothetischen Wirkung des den Wasserstoff substituierenden Elementes auch eine specifische Oxalsäurewirkung eintritt. Wenn nun aber wirklich das den Wasserstoff des Carboxyls ersetzende Kalium oder Natrium specifische Wirkungen entfalten, dann müssten doch wohl sämtliche Kalium- oder Natriumsalze der organischen Säuren gleiche oder wenigstens ähnliche Wirkung haben. Dass das aber nicht der Fall ist, bedarf wohl kaum des Beweises und ist bis jetzt auch von Niemandem behauptet worden. — Ich erspare mir ein näheres Eingehen auf dieses Thema, ich glaube, dass jeder aufmerksame Leser gerade der Oxalsäureliteratur dieser Säure entschieden specifische Eigenschaften zusprechen wird. Mir ist es jedenfalls nach den von mir gemachten Beobachtungen unmöglich die von Dr. Antonio Curei ausgesprochene Meinung zu theilen.

Das Bestreben nach einer rationellen auf chemischen Principien basirenden Eintheilung der Gifte greift immer mehr um sich. Es ist das ja äusserst natürlich, wenn man bedenkt, dass jede bisher versuchte Eintheilung ihre Mängel hat und es hat daher L. Hermann¹⁾ schon im Jahre 1874 gesagt: „man wird dereinst die Gifte nach denjenigen elementaren Eigenschaften einzutheilen haben, denen sie ihre Hauptwirkung verdanken.“

Um die Lösung dieser Frage hat sich ganz besonders Oscar Löw verdient gemacht. In seinem Buche „Ein natür-

1) L. Hermann, Experimentelle Toxicologie 1874.

liches System der Giftwirkungen.“ (München 1893) hat er das bisher Festgestellte zusammengefasst und seine eigenen umfassenden Untersuchungen veröffentlicht. Im Augenblick scheint eine Reihe von Thatsachen schon festzustehn, es sind das jedoch nur Sätze allgemeiner Natur, die noch lange nicht zur Aufstellung eines wirklichen Systems genügen. Es bleibt wol im Augenblick nichts anderes übrig, als dem zuzustimmen, was Dr. A. Eichengrün¹⁾ in der Sitzung der chemischen Gesellschaft zu Aachen von 17./V. 1893 sagte: „Der heutige Stand der Wissenschaft erlaubt uns noch nicht einen Zusammenhang zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung zu constatiren — und man wird im Grossen und Ganzen nur Fehlschlüsse ziehen, wenn man aus dem chemischen Verhalten im Allgemeinen Schlüsse auf das physiologische Verhalten ziehen will. Denn abgesehen davon, dass hierbei auch physikalische Verhältnisse im Betracht kommen (Löslichkeit etc.), abgesehen davon, dass geringfügige Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung von grossem Einflusse sind, wirken die meisten Substanzen im Thierkörper ganz anders, wie man voraussetzt, theils weil sie auf andere Stoffe treffen als auf diejenigen, auf welche sie einwirken sollen, und von denen sie dann verändert werden, ehe sie die beabsichtigte Wirkung ausgeübt haben, theils weil vielfach das Verhalten der Substanzen im Organismus ein ganz anderes ist als ausserhalb desselben, so dass Stoffe, die chemischen Agentien energisch widerstehen, im Thierkörper leicht gespalten werden, während andererseits leicht zersetzliche Substanzen im Organismus nicht verändert werden“.

Hoffen wir jedoch, dass es den vereinten Bestrebungen der Chemie und Medicin recht bald gelingen wird das Dunkel zu lichten, das heute noch über diesem Gebiete liegt.

Jurjew, Pharmakologisches Institut, November 1893.

1) Chemiker-Zeitung 1893. S. 759.

Thesen.

- 1) Die physiologische Wirkung der Arzneistoffe mit ihrer chemischen Constitution in Einklang zu bringen ist zur Zeit noch unmöglich.
 - 2) Die Basicität der organischen Säuren ist auf ihre Giftigkeit ohne Einfluss.
 - 3) Die Erkältung spielt als aetiologisches Krankheitsmoment eine noch viel zu grosse Rolle.
 - 4) Von den gebräuchlichen Kreosotpräparaten wird das kohlen saure Kreosotwasser am besten vertragen.
 - 5) Die Auffindung eines wahren, ungefährlichen Chlороformersatzes ist eine der Hauptaufgaben der Zukunft.
 - 6) Erst wenn durch populäre Schriften und Vorträge die grundlegenden Principien der Hygiene tief in alle Schichten der Bevölkerung eingedrungen sein werden, erst dann wird die Medicin mit Erfolg die infectiösen Krankheiten bekämpfen können.
-